

**AUS DEM LEHRSTUHL DER ABTEILUNG FÜR INNERE
MEDIZIN I**

**PROF. DR. JÜRGEN SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Auswirkungen der Anlage eines Transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Stent Shunt (TIPS) auf die Blutgerinnung bei
Patienten mit Leberzirrhose**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Andreas Siegl**

2009

**AUS DEM LEHRSTUHL DER ABTEILUNG FÜR INNERE
MEDIZIN I**

**PROF. DR. JÜRGEN SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Auswirkungen der Anlage eines Transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Stent Shunt (TIPS) auf die Blutgerinnung bei
Patienten mit Leberzirrhose**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Andreas Siegl**

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Reiner Wiest
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Feuerbach
Tag der mündlichen Prüfung:	08.12.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Portaler Hypertonus bei Patienten mit Leberzirrhose.....	1
1.3 Blutung aus Magen- bzw. Ösophagusvarizen.....	3
1.4 Aszites bei Leberzirrhose.....	4
1.4 TIPS.....	5
1.5 Gerinnung bei Leberzirrhose.....	7
1.5.1 Veränderungen der Prokoagulation.....	8
1.5.2 Veränderungen der Antikoagulation.....	9
1.5.3 Veränderungen der Fibrinolyse.....	10
1.5.4 Veränderungen der Anti- Fibrinolyse.....	10
1.5.4 Thrombozyten.....	10
1.5.5 Pathologische Gerinnung versus Fibrinolyse bei Zirrhose.....	11
1.6 Fragestellungen.....	13
1.6.1 Fragestellungen nach Protokoll 1.....	14
1.6.2 Fragestellungen nach Protokoll 2.....	14
2. Methodik.....	15
2.1 Patienten.....	15
2.2 Studienschema, Fragestellungen und Ablauf.....	17
2.2.1 Studienschema.....	17
2.2.2 Fragestellungen.....	17
2.2.3 Ablauf vor TIPS Anlage.....	18
2.2.4 Ablauf bei TIPS Anlage.....	18
2.2.5 Ablauf nach TIPS Anlage.....	18
2.2.6 Ablauf bei TIPS Kontrolle.....	19
2.3 Erhobene Daten und Parameter.....	19
2.4 Material und Probenaufbereitung.....	20
2.4.1 Begleitparameter.....	20
2.4.2 Hauptparameter.....	20
2.5 Statistische Analysen.....	21
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Deskriptive Darstellung der Werte zu den Zeitpunkten U0, U1 und U2.....	21
3.1.1 Testung auf Normalverteilung.....	21

3.1.2 Darstellungen der Subgruppen im Kollektiv.....	21
3.2 Auswertungen Protokoll 1: Schließende statistische Auswertungen zum Zeitpunkt U0.....	22
3.2.1 Analysen auf Unterschiede abhängig vom Entnahmeort der Proben	23
3.2.2 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten	23
3.2.2.1 Analyse systemisch venöser Blutproben	24
3.2.2.2 Analyse lebervenöser Blutproben	25
3.2.2.3 Analyse portalvenöser Blutproben	26
3.2.2.4 Zusammenfassende Darstellung	27
3.2.3 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom portosystemischen Druckgradienten (PSDG) der Patienten.....	28
3.2.3.1 Analyse systemisch-venöser Blutproben	28
3.2.3.2 Analyse leber-venöser Blutproben	29
3.2.3.3 Analyse portal-venöser Blutproben	29
3.2.4 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig von der An- bzw. Abwesenheit von Aszites	30
3.2.4.1. Auswertung systemisch-venöser Parameter.....	30
3.2.4.2 Auswertung leber-venöser Parameter	31
3.2.4.3 Auswertung portal-venöser Parameter	31
3.2.4.4 Zusammenfassende Darstellung	31
3.3 Auswertungen nach Protokoll II: Schließende statistische Auswertungen im Verlauf von U0 zu U2	33
3.3.1 Analysen auf Unterschiede abhängig vom Entnahmeort der Proben	33
3.3.1.1 Analyse systemisch-venöser Parameter.....	33
3.3.1.2 Analyse leber-venöser Parameter.....	34
3.3.1.3 Analyse portal-venöser Parameter.....	34
3.3.1.4 Zusammenfassung der Veränderungen von U0 zu U1 bzw. U2	35
3.3.2 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten	35
3.3.2.1 Analyse der Parameter von Child Pugh A Patienten.....	36
3.3.2.2 Analyse der Parameter von Child Pugh B Patienten.....	37
3.3.2.3 Analyse der Parameter von Child Pugh C Patienten	37
3.3.2.4 Zusammenfassende Darstellung	38

3.3.3 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig von An- bzw.	
Abwesenheit von Aszites.....	39
3.3.3.1 Analyse von Patienten ohne Aszites.....	39
3.3.3.2 Analyse von Patienten mit Aszites	39
3.3.3.3 Zusammenfassende Darstellung der einzelnen Parameter im	
Verlauf von U0 zu U2 in Abhängigkeit vom Bestehen eines Aszites	40
4. Diskussion	42
4.1 Auswertungen nach Protokoll 1	42
4.2 Auswertungen nach Protokoll 2	50
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Abkürzungsverzeichnis.....	68
Lebenslauf	70
Danksagung	72

1. Einleitung

1.1 Portaler Hypertonus bei Patienten mit Leberzirrhose

Leberzirrhose ist ein komplexes Krankheitsbild in dessen Rahmen die Lebenserwartung eines Patienten deutlich eingeschränkt sein kann. 1964 führten Child und Turcotte ein Klassifikationsystem ein, das die Patienten anhand von fünf Kriterien entsprechend ihrer Leberfunktionsleistung in drei Kategorien (A, B und C) einteilte (1). Ungefähr zehn Jahre später modifizierte Pugh dieses System indem er ein Kriterium, den Ernährungszustand, durch die Prothrombinzeit ersetzte (2). Bis heute blieb dieses Modell maßgebend für die Evaluation der Schwere der Leberschädigung, gerade vor diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Abschätzung der Prognose der Patienten. Abhängig von der zugrunde liegenden Studie wird das 1-Jahres Überleben für Child Pugh A, B und C mit 100%, 80% und 45% angegeben (2, 3, 4). Im Zusammenhang mit diesen Mortalitätsdaten bei Patienten mit Leberzirrhose spielt die Entwicklung einer portalen Hypertension eine entscheidende Rolle. Portaler Hypertonus kann dabei die Folge von prä-, intra- oder posthepatischen Problemen sein und wird in den westlichen Ländern in etwa 90% der Fälle durch Leberzirrhose verursacht (5, 6).

Die Ausbildung eines portalen Hypertonus, verbunden mit einer veränderten Gerinnungssituation bei Leberzirrhose, bildet die Basis für die Komplikationen Aszites sowie Bildung von Magen- und Ösophagusvarizen mit entsprechender Blutungsgefahr. Die Prognose eines Patienten wird durch diese Umstände maßgeblich beeinflusst. In unserer Studie sollen daher die Auswirkungen der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent Shunts (TIPS) auf die Gerinnungssituation bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht werden.

Die Pathogenese eines portalen Hypertonus beruht dabei auf einem erhöhten intrahepatischen Widerstand bedingt durch Veränderungen der Leberarchitektur und funktionellen Veränderungen der sinusinoidalen und extrasinusinoidalen kontraktilen Elemente. Dadurch kommt es zu einem Druckanstieg in der portalen Strombahn und zu einer splanchnischen Vasodilatation. Diese Dilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einem Anstieg des portalen Flussvolumen und gleichzeitigem Abfall des zentralen Blutvolumens. Die daraus resultierende effektive Hypovolämie bewirkt die Aktivierung von endogenen Vasopressorsystemen, die den intrahepatischen Widerstand über die kontraktilen intrahepatischen Elemente weiter erhöhen (7). Von einem portalen Hypertonus spricht man per definitionem bei einem pathologischen Anstieg des Portalvenendrucks. Dies bedeutet, der Druckgradient zwischen Portalvene und Vena cava inferior steigt über die normalen Werte von 1 bis 5 mm Hg an. Ab einem Gradienten von 10 bis 12 mm Hg können Komplikationen des portalen Hypertonus auftreten (5, 8-11). Dabei hat eine jüngst veröffentlichte multizentrische Studie ergeben, dass bereits in 60% der histologisch gesicherten, jedoch gut kompensierten Fällen einer Leberzirrhose, ein portaler Hypertonus vorliegt (12).

Zur Einschätzung und zum Nachweis eines portalen Hypertonus gibt es mehrere Methoden. Einige Dopplersonographisch ermittelbare Parameter haben dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines portalen Hypertonus bei Leberzirrhose. Dazu gehören: Eine dilatierte Portalvene (Durchmesser >13 mm) (13), portalvenöse Flussumkehr, verminderte portale Flussgeschwindigkeit (maximale <20 cm/s und Durchschnittsgeschwindigkeit <10-12 cm/s) (14) und erhöhter portaler Stauungsindex (15). In diesem Zusammenhang konnte auch nachgewiesen werden, dass mit steigendem Child Pugh Stadium die portale Flussgeschwindigkeit und das

Flussvolumen bei gleichzeitig steigendem portalen Stauungsindex sinken (16). Der sonographisch ermittelte Blutfluss korreliert zudem mit dem invasiv gemessenen hepatisch-venösen Druckgradienten HVDG (17). Somit können ohne invasive Maßnahmen mittels Ultraschall Rückschlüsse auf den portalvenösen Druck und dadurch mögliche Komplikationen gezogen werden.

Eine genaue Visualisierung der portalvenösen Strombahn ist auch durch die Computertomographie (CT) und die Magnet Resonance Tomographie (MRT) möglich. Dynamische Kontrastmittel CT- und MRT Untersuchungen sowie Phasen-Kontrast Magnet Resonance Angiographie (MRA) wurden als untersucherunabhängige quantitative Messmethoden der portalen Strombahn beschrieben (18). Dabei wurde gezeigt, dass der portale Leberperfusionsanteil und die durchschnittliche Transitzeit im MRT mit dem HVDG korrelieren (19). Derzeit gibt es allerdings noch keine Studien, die diese Techniken bzgl. ihres Nutzens für die Therapie des portalen Hypertonus evaluiert haben.

Im Rahmen einer Endoskopie kann der Varizendruck mittels Punktion durch eingebrachte Katheter bestimmt werden. Dieser korreliert ebenfalls signifikant mit dem Portaldruck (8, 20). Trotz dieser Korrelation ist der gemessene Varizendruck dabei signifikant niedriger. Dies liegt wahrscheinlich am Widerstand entlang der Varize von der Portalvene bis zum letzten Messpunkt (10). Diese Vorgehensweise erscheint logisch, da bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Gastroskopien zur Varizenfrüherkennung ohnehin sinnvoll sind. In diesem Rahmen kann die Druckmessung eine zusätzliche Hilfe zur Abschätzung des Blutungsrisikos sein.

Eine weitere modernere Möglichkeit besteht in der Bestimmung des hepatisch venösen Druckgradienten (HVDG). Durch Katheterisieren der Lebervene mit anschließender Wedge- Druckmessung kann so der Gradient zwischen sinusoidalem und zentralvenösem Druck ermittelt werden. Aus dem sinusoidalen Druck kann letztlich auf den portalvenösen Druck rückgeschlossen werden. Der Wedge- Druck ist dabei in der Regel geringfügig niedriger als der Portaldruck. Dieser Unterschied ist allerdings normalerweise nicht signifikant (8, 21). Ferner finden sich zahlreiche Arbeiten, die eine enge Korrelation zwischen der Leberfunktion bzw. dem Child Pugh- Stadium mit dem HVDG belegen (21-24). Ebenso ist die Bedeutung des HVDG für die Einschätzung der Komplikationswahrscheinlichkeiten und der Prognose der Patienten belegt. So stellten Wadhawan et. al in einer großen prospektiven Studie eine Korrelation des HVDG nicht nur mit dem Grad der Leberschädigung, sondern auch mit der Größe der Varizen und deren Blutungswahrscheinlichkeit fest (24). Stanley et. al zeigten für Patienten mit einem HVDG > 12 mm Hg eine signifikant höhere Varizenblutungsrate als Patienten mit einem HVDG < 12 mm Hg (22). Passend dazu haben Patienten mit einem HVDG >20 mm Hg auch ein höheres Risiko für eine Zweitblutung (83% vs. 29%) und eine höhere 1- Jahresmortalität (64% vs. 20%) als Patienten mit einem HVDG < 20 mm Hg (25, 26). In einer großen klinisch prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie zeigten Ripoll et. al die Bedeutung des HVDG für die Abschätzung einer möglichen Dekompensation bei Zirrhose. Definiert wurde die Dekompensation dabei durch das Neuauftreten von Aszites, Varizenblutung oder einer hepatischen Enzephalopathie. Bei einem HVDG < 10 mm Hg kam es bei 90% der Patienten nicht zu einer Dekompensation. Dabei lag der negative prädiktive Wert des HVDG in diesem Zusammenhang höher als der des MELD- Scores und des Albuminwertes. Ferner stellten die Autoren dar, dass Patienten pro 1 mm Hg HVDG- Erhöhung über den Cut- off- Wert von 10 mm Hg eine 11-prozentige Zunahme des Risikos eine Dekompensation zu erleiden, haben (27). D'Amico et. al beschreiben dabei vier

verschiedene Stadien der Zirrhose. Die kompensierten Stadien eins und zwei haben eine sehr geringe Mortalität, ganz im Gegensatz zu Patienten, die initial bereits dekompensiert sind (Stadium 3 und 4) oder im Stadium 1 und 2 nach Dekompensation. Demnach spielt die Prognose der Dekompensation eine wichtige Rolle wenn auf das Überleben rückgeschlossen werden soll (28). Der HVDG ist somit ein wichtiger Prognoseparameter für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Blutung oder einer Dekompensation sowie für das Überleben bei Zirrhose (6, 22, 23, 29).

1.3 Blutung aus Magen- bzw. Ösophagusvarizen

Blutungen aus Magen- und Ösophagusvarizen gelten als eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose. Dabei sind Varizen schon bei etwa 30% der kompensierten und etwa 60% der dekompensierten Patienten vorhanden (30). Wie bereits beschrieben, steigt ab einen HVDG von 10-12 mm Hg die Gefahr der Ruptur deutlich an. Die Akut-Mortalität der Varizenblutung konnte im Laufe der vergangenen Jahrzehnte deutlich gesenkt werden, so dass sie derzeit mit etwa 15% angegeben wird (31-33). Das Rupturrisiko für Ösophagusvarizen hängt dabei sowohl von der Höhe des vorliegenden HVDG als auch vom Varizendurchmesser ab. Dieser kann anhand einer Ösophago-Gastro Duodenoskopie beurteilt werden, wobei gilt: Je größer das Gefäß, desto höher das Rupturrisiko bei gleichem Druck (34). In diesem Zusammenhang wird die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Leberzirrhose empfohlen (35). Im ersten Jahr nach einem Blutungsereignis beträgt das Risiko einer erneuten Blutung ca. 60% und die Mortalität ca. 30%. Dabei hängt das Risiko der erneuten Blutung maßgeblich von einer spontanen oder therapeutisch induzierten Senkung des Portaldruckes ab (30). Als zusätzlicher komplizierender Faktor im Bezug auf Blutungsereignisse kommt die pathologische Gerinnungssituation bei Leberzirrhose hinzu, auf die nachfolgend eingegangen werden soll. Die Therapie der Varizenblutung bzw. deren Primär- und Sekundärprophylaxe und die des zugrunde liegenden portalen Hypertonus sind dabei vielfältig und viel diskutiert. So soll darauf an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden. 2005 veröffentlichten Groszmann et. al im New England Journal of Medicine eine Studie, in der nicht- selektive β -Blocker bei Leberzirrhose mit portalem Hypertonus als unwirksam zur Prävention von Varizenbildung, bei deutlichen Nebenwirkungen, beschrieben wurden (12). Entsprechendes findet sich auch in den 2007 von Garcia- Tsao et. al veröffentlichten Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases und des American College of Gastroenterology. Demzufolge spielen β - Blocker keine Rolle für die Prävention der Ausbildung von gastroesophagealen Varizen, sind aber der Goldstandard für die Primärprophylaxe der ersten Varizenblutung bei Patienten mit mittleren und großen Varizen. Die endoskopische Varizenligatur gilt als etablierte Alternative zu den nicht-selektiven β -Blockern für die Prävention der Erstblutung. Die Kombination aus vasokonstriktiver pharmakologischer Therapie und Varizenligatur ist das bevorzugte Vorgehen bei der akuten Varizenblutung. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika ist eine supportive Maßnahme im Rahmen einer akuten Blutungsepisode. Sowohl die alleinige pharmakologische Therapie als auch die Kombination aus pharmakologischer Therapie und endoskopischer Varizenligatur ist bewiesenermaßen effektiv zur Sekundärprophylaxe. Für medikamentöse Therapieversager stellen ein TIPS und chirurgisch angelegte Shunts exzellente Therapieoptionen dar. Dabei ist ein TIPS im Stadium Child Pugh A und B, nicht aber

Child Pugh C indiziert, während in entsprechend chirurgisch erfahrenen Zentren bei Child Pugh A Patienten auch ein chirurgischer Shunt angelegt werden kann. Abgesehen von der Sekundärprophylaxe kann ein TIPS auch im Rahmen einer akuten Blutung bei Versagen von medikamentöser und endoskopischer Blutstillung notfallmäßig indiziert sein (35). In diesem Zusammenhang bestätigen zahlreiche weitere Studien die Effektivität der TIPS- Anlage zur Therapie von Varizenblutungen (36, 37). Die Anlage eines TIPS stellt somit als second-line Maßnahme eine gute und bewährte Option zur Therapie rezidivierender Varizenblutungen dar.

1.4 Aszites bei Leberzirrhose

Bei etwa 74% aller Patienten mit Leberzirrhose ist die Bildung von Aszites das erste Zeichen der Dekompensation. In nur 10% der Fälle ist es dagegen die Varizenblutung (27). Die Dekompensation stellt einen Wendepunkt im Verlauf der Erkrankung Leberzirrhose dar, an dem sich die Prognose des Patienten entscheidend verändert. Nach Auftreten von Aszites beträgt das Ein-Jahresüberleben lediglich 56%. Dabei ist die Formation von Aszites die häufigste Komplikation der Leberzirrhose, die sich bei 50% der Patienten bis zum zehnten Jahr nach der initialen Diagnosestellung Zirrhose ausbildet (38).

Der genaue Mechanismus durch den es zur Bildung von Aszites kommt ist bis heute noch nicht ganz verstanden. Nach momentaner Auffassung spielt pathophysiologisch der portale Hypertonus und im Besonderen der sinusoidale Hypertonus die Hauptrolle. Im Rahmen des portalen Hypertonus kommt es vor allem über eine erhöhte lokale NO- Produktion zu einer splanchnischen Vasodilation und damit zu einer hyperdynamen Zirkulation. Dies resultiert in einer erhöhten Gefäßpermeabilität und einem erniedrigten effektiven arteriellen Blutvolumen. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin- Angiotensin-Aldosteron-Systems führt zu einer kompensatorischen Salz- und Wasserretention und damit letztlich zur weiteren Bildung von Aszites (39-42).

Die Therapie des Aszites hat den erwähnten Zahlen entsprechend eine große Bedeutung für den Patienten. Die Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases empfehlen folgendes Vorgehen bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites: Jeder Patient mit alkoholisch oder nur teilweise alkoholisch bedingter Zirrhose sollte Alkoholkonsum meiden. Therapie der Wahl ist zunächst eine Salzrestriktion und die zusätzliche Gabe von Diuretika (K^+ - sparende Diuretika (z.B. Spironolacton) und Schleifendiuretika (z.B. Furosemid)). Solange der NaCl-Serumspiegel nicht unter 120- 125 mmol/L sinkt, ist keine Flüssigkeitsrestriktion erforderlich. In Fällen mit prallem Aszites sollte eine initiale Parazentese erfolgen und danach die Salzrestriktion und diuretische Therapie angeleitet werden. Patienten die auf Diuretika ansprechen, sollten dabei vorzugsweise durch Salzrestriktion und Diuretika und nicht durch regelmäßige Punktion therapiert werden. Zusätzlich sollte eine mögliche Lebertransplantation in Betracht gezogen werden (43). Randomisierte Studien haben jedoch gezeigt, dass rund 10% der Patienten nicht auf diese medikamentöse Standardtherapie ansprechen. Diese Non- Responder, auch bei maximaler diuretischer Therapie, werden als Patienten mit therapierefraktärem Aszites bezeichnet (44, 45). Gemäß der American Association for the Study of Liver Diseases sollte ein therapierefraktärer Aszites folgendermaßen behandelt werden: Durchführung wiederholter Punktionen; dabei sollte ab einem Punktionsvolumen von 4-5 Liter eine Albuminsubstitution (8-10 g pro Liter Punktat) erfolgen. Ein TIPS sollte als second- line Therapie nach medikamentösem Versagen in Betracht gezogen werden. Peritonealvenöse Shunts stellen eine Art Ultima Ratio dar, wenn bei den

entsprechenden Patienten Parazentese, TIPS oder Transplantation nicht möglich sind (43). Somit erfolgt aus dieser Veröffentlichung keine endgültige Entscheidung darüber, ob die Anlage eines TIPS wiederholten Paracentesen vorzuziehen ist oder nicht. Es wird allerdings auf Studien verwiesen, die beide Verfahren miteinander vergleichen. Salerno et. al verglichen in einer 2004 veröffentlichten, randomisierten kontrollierten Studie die TIPS- Anlage mit Parazentese plus Albumingabe. Ganz im Gegensatz zu früheren Studien fanden sie ein 1- bzw. 2- Jahresüberleben von 77% bzw. 59% in der TIPS- Gruppe und 52% bzw. 29% in der Parazentese- Gruppe. Die kumulative Inzidenz einer hepatischen Enzephalopathie war zwar in der TIPS- Gruppe höher, allerdings nicht signifikant. Zudem konnte die Enzephalopathie durch Gabe von Lactulose und Neomycin gut beherrscht werden. Im Gegensatz zu vielen früheren Studien waren in dieser Studie auch Child Pugh C Patienten eingeschlossen. Die post hoc Analyse ergab dabei interessanterweise auch für diese Patienten einen Überlebensvorteil durch die TIPS- Anlage. Diese Tatsache wurde dadurch mit erklärt, dass bei vielen Patienten die Komplikationen des portalen Hypertonus, die durch den TIPS verbessert werden, bedeutender sind als der Grad der Leberfunktionseinschränkung (46). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Rossle et. al in einer 2000 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie. Sie zeigten bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites ein nicht signifikant höheres Überleben nach TIPS- Anlage gegenüber Patienten, die mit wiederholter Parazentese behandelt wurden. Dabei stellten sie deutlich niedrigere Zahlen bzgl. dem Entstehen einer hepatischen Enzephalopathie fest, als von anderen Autoren bisher berichtet (47). Diesen Schlussfolgerungen steht eine Studie von Gines et. al, die ebenfalls eine TIPS- Anlage mit wiederholter Parazentese plus Albumingabe verglichen hat, kritisch gegenüber. Sie fanden eine signifikante Verbesserung bzgl. des therapierefraktären Aszites und ein deutlich selteneres Auftreten eines Hepatorenalen Syndroms bei Patienten, die einen TIPS erhielten. Ein Überlebensvorteil konnte dabei nicht gezeigt werden, während die Rate an schweren hepatischen Enzephalopathien infolge TIPS deutlich höher lag als bei Patienten die regelmäßig punktiert wurden. Zusätzlich wurden auch die Kosten für die TIPS Anlage analysiert, die als deutlich höher gegenüber der Parazentese ermittelt wurden (48). Eine ältere Studie von Lebrec et. al hatte dieselbe Fragestellung. Sie belegte nur für Child Pugh B Patienten eine erfolgreiche Therapie eines therapierefraktären Aszites, allerdings ohne Überlebensvorteil (49). Diese Studie beinhaltete allerdings lediglich 25 Patienten, wobei bei 3 von 13 die TIPS- Anlage nicht erfolgreich war. Zudem ist von niedrigeren Komplikationsraten durch mehr Erfahrung sowie einer verbesserten Technik nicht zuletzt durch das verwenden von PTFE- beschichteten Stents auszugehen. Die Anlage eines TIPS ist damit den jüngsten Daten zufolge als ein bewährtes und der Parazentese vermutlich überlegenes Verfahren anzusehen.

1.4 TIPS

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent Shunt ist ein interventionelles Stenting - Verfahren bei dem eine artifizielle Verbindung der Pfortader mit einer Lebervene geschaffen wird. Dabei handelt es sich um einen kompletten portokavalen Seit- zu- Seit- Shunt. Die Anlage erfolgt in Lokalanästhesie und Bedarf somit im Vergleich zu chirurgischen Shuntverfahren keiner Allgemeinanästhesie. Über einen jugulären Zugang wird ein Führungsdraht eingebracht, der unter Durchleuchtung über die rechte Lebervene vorgeschoben wird. Danach wird über diesen Draht eine Schleuse in der rechten Lebervene

platziert. Über diese wird eine Nadel eingebracht, mit welcher der rechte Pfortaderast durch das zirrhotische Leberparenchym punktiert wird. Anschließend erfolgt die Ballondilatation des Stichkanals. Über den weiter vorgeschobenen Führungsdraht werden ein oder mehrere Stents in den Kanal implantiert und auf 8- 12 mm Durchmesser aufgedehnt. Ziel ist es dabei, den PSDG auf Werte <12 mm Hg oder um mindestens 50% zu senken. Bei entsprechend erfahrenen Untersuchern kann dabei eine Erfolgsrate von bis zu 100% und eine peri-interventionelle Mortalitätsrate von ungefähr 1% erreicht werden. Jedoch sind häufig Korrektur Eingriffe wegen bindegewebiger Stenosen bzw. Verschlüsse des Stent notwendig. Das häufigste Langzeitproblem ist, ähnlich wie bei einem kompletten chirurgischen Shunt, das Auftreten bzw. die Verstärkung einer hepatischen Enzephalopathie. Gegenüber dem chirurgischen Shuntverfahren bietet der TIPS den Vorteil, dass dadurch auch Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand therapiert werden können (50-52).

Der erste transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent Shunt wurde 1988 von Rossle in Freiburg implantiert. Nach anfänglichen Schwierigkeiten mit hohen Komplikationsraten wird diese Methode zur Therapie des portalen Hypertonus und der Komplikationen Aszites und Varizenblutung immer häufiger eingesetzt. Wolff et. al veröffentlichten dazu 1999 die Ergebnisse einer großen Umfrage zum Einsatz des TIPS bzw. chirurgischer Shuntoperationen an 1273 deutschen Kliniken. Dabei fiel im Zeitraum von 1992 bis 1997 die Anzahl an chirurgisch angelegten Shunts pro Jahr von 253 auf 120. Im Gegensatz dazu stieg die Zahl der TIPS Anlagen im gleichen Zeitraum von 202 auf 920. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1042 chirurgische Shuntoperationen und 3575 TIPS Implantationen durchgeführt (53). Diese Zahlen belegen die zunehmende Bedeutung des TIPS für die Therapie des portalen Hypertonus. Gleichzeitig wurden in dieser Studie auch vergleichende Studien von TIPS versus chirurgische Shunts angeregt. Im Laufe der Zeit wurde diese Frage in mehreren Studien kontrovers diskutiert.

2001 konstatierten Helton et. al, dass chirurgische Shuntverfahren effektiver und weniger kostenintensiv sind. Patienten mit Child Pugh A und B Zirrhose sollten daher operativ therapiert werden (54). Eine ähnliche Auffassung vertreten Rosemurgy et. al. Bis zu einem MELD- Score von 14 sollten Patienten vorzugsweise operiert werden. Ab einem Score >14 kann ein TIPS in Betracht gezogen werden, vor allem dann, wenn eine baldige Transplantation geplant ist. Lediglich inoperable Patienten sollten primär mit einem TIPS versorgt werden (55). Dabei ist ein TIPS vor einer geplanten Transplantation als mindestens gleichwertig gegenüber operativen Shunts anzusehen (56). Henderson et. al belegen, dass keine Unterschiede zwischen TIPS und der chirurgischen Anlage eines distalen splenorenalen Shunts (DSRS) in der Effektivität der Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung bestehen. Ebenso fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität und hepatischer Enzephalopathie und nur geringe Unterschiede bzgl. der Therapie des Aszites. So war das Wiederauftreten eines Aszites nach DSRS in der Frühphase häufiger, allerdings war dies im Langzeitverlauf genau umgekehrt. Bezüglich der Lebensqualität und den langfristigen Therapiekosten konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren gefunden werden. Einziger Unterschied war der häufigere Reinterventionsbedarf nach TIPS- Anlage (57). Letztendlich muss dieser Nachteil der TIPS- Anlage wohl gegen die deutlich höheren Risiken eines operativen Vorgehens abgewogen werden. Henderson et. al zufolge sollte diese Entscheidung letztlich aufgrund der vorhandenen Expertise bzgl. der beiden Methoden getroffen werden.

Dabei haben sich durch den Einsatz von PTFE-beschichteten Stents die Offenheitsraten eines TIPS in den letzten Jahren deutlich verbessert und damit die Häufigkeit und Risiken von Reinterventionen stark verringert (58). Ferner steigt durch die Anlage eines TIPS auch die Lebensqualität eines Patienten (59).

Einen wichtigen Einfluss auf die Verwendung des TIPS haben auch finanzielle Aspekte. Erst jüngst veröffentlichten dazu D'Amico et. al eine Kostenanalyse der Anlage eines TIPS bzw. eines distalen splenorenalen Shunts als chirurgische Alternative. Dabei lag der TIPS zwar etwas teurer, jedoch wurden in der zugrunde gelegten Studie unbeschichtete Stents verwendet. Durch den Gebrauch PTFE beschichteter Stents soll den Autoren zufolge die Effizienz des TIPS deutlich verbessert werden, so dass man zum heutigen Tag die chirurgische Intervention bei portaler Hypertension als überholt ansehen kann (60).

Die abwägende Darstellung von TIPS versus konservative Therapie bzgl. der Varizenblutung ist dabei relativ eindeutig. Therapie der Wahl ist die medikamentöse Therapie des portalen Hypertonus in Kombination mit endoskopischer Varizenligatur. Die Implantation eines TIPS ist dabei als second- line Therapie bei Versagen der konservativen Therapie anzusehen (siehe 1.2). Nicht schlussendlich klar ist die Indikation beim therapierefraktären Aszites. Nach Versagen der medikamentösen Therapie, vor allem im Sinne einer diuretischen Therapie, stehen wiederholte Parazentesen und TIPS auf einer Ebene. Die Ergebnisse neuerer Studien befürworten zunehmend eine TIPS- Anlage auch bei dieser Indikation (siehe 1.4).

Zusammenfassend gilt somit gemäß den Leitlinien der AASLD und den Beschlüssen der Baveno IV Konsensus Konferenz die Anlage eines TIPS als second- line Therapie bei rezidivierender Varizenblutung sowie bei therapierefraktärem Aszites bei Child Pugh A und Child Pugh B Zirrhose als indiziert (35, 43, 61). Wie in 1.3 dargelegt, ist die Frage der TIPS- Indikation bei Child Pugh C Zirrhose und Aszites nicht eindeutig aus den bisherigen Erkenntnissen zu beantworten. Sollten allerdings die Komplikationen des portalen Hypertonus den Patienten mit Child Pugh C Zirrhose essentiell gefährden, bei initial fehlender hepatischer Enzephalopathie, kann nach den Daten von Salerno et. al (46) die Anlage eines TIPS durchaus eine therapeutische Option darstellen.

Letztendlich sollte dabei beachtet werden, dass bei vielen Patienten sowohl Varizen wie auch Aszites bestehen. Im Gegensatz zur Therapie von Aszites ist ein TIPS zur Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung bei medikamentösem Therapieversagen im Stadium Child Pugh A und B klar indiziert. Umgekehrt sollte bei einem Patienten mit Child Pugh C Zirrhose und Aszites nach vielen bisherigen Meinungen eher kein TIPS angelegt werden (49). Zusammenfassend hat der Fortschritt durch PTFE beschichtete Stents die TIPS- Anlage sicherer und komplikationsloser gemacht, wodurch diese Maßnahme auch zunehmend kosteneffizient ist. Sie stellt als second- line Therapie sowohl bei rezidivierender Varizenblutung, als auch bei therapierefraktärem Aszites im Rahmen einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension eine gute Therapieoption dar.

1.5 Gerinnung bei Leberzirrhose

Die Gerinnungssituation bei Patienten mit Leberzirrhose ist ein viel und auch kontrovers diskutiertes Thema. Im Folgenden sollen dazu die jüngste Literatur dargestellt und besonders auf die für diese Arbeit grundlegenden Details der Gerinnung eingegangen werden.

Die Leber spielt eine Schlüsselrolle in der Hämostase. Sie ist der Bildungsort für die meisten Proteine, die an der menschlichen Blutgerinnung beteiligt sind. Dazu

gehören pro- und antikoagulatorische Gerinnungsfaktoren, sowie Fibrinolyse-Aktivatoren und –Inhibitoren. Eine Übersicht hierzu gibt Tab 1:

Tabelle 1:

Faktor	Syntheseort
Prokoagulatorische Faktoren	
F I (Fibrinogen)	Leber, extrahep.
F II (Prothrombin)	Leber
F V	Leber, Endothel, Megakaryozyten/Thrombozyten
F VII	Leber
F VIII	Leber, extrahep.
F IX	Leber
F X	Leber
F XI	Leber
FXII	Leber
F XIII	Leber, Megakaryozyten/Thrombozyten, Monozyten
TF (Tissue factor, FIII)	Endothel, Monozyten
Antikoagulatorische Faktoren	
AT III (Antithrombin III)	Leber, extrahepatisch
Heparin Kofaktor	Leber
Protein C	Leber
Protein S	Leber
Thrombomodulin	Endothel
Fibrinolytische Faktoren	
Plasminogen	Leber
tPA (tissue Plasminogen Aktivator)	Endothel
Urokinase	Niere
Antifibrinolytische Faktoren	
PAI- 1	Endothel, Thrombozyten, Leber
PAI- 2	Leukozyten
α 2- Antiplasmin	Leber
TAFI	Leber

Modifiziert nach Amitrano L., Coagulation Disorders in Liver Disease, Sem Liv Disease 2002

Entsprechend dieser Tabelle wird die Bedeutung der Leber für die Hämostase deutlich. Dabei führen Erkrankungen der Leber je nach Schweregrad zu teilweise drastischen Beeinträchtigungen der Blutgerinnung mit Blutungsneigung auf der einen und Hyperkoagulation auf der anderen Seite. Gerade dieser Zusammenhang ist in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Eindeutig ist jedoch, dass die pathologische veränderte Gerinnungssituation bei Patienten mit Leberzirrhose einen negativen Einfluss auf deren Prognose hat. Wenn auch der portale Hypertonus den entscheidenden Einfluss für das Auftreten einer Varizenblutung bei Leberzirrhose hat, so kommt die pathologische Gerinnung als zusätzlicher Faktor hinzu (62).

1.5.1 Veränderungen der Prokoagulation

Tissue factor (TF), der Initiator der extrinsischen Blutgerinnung, ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht, jedoch nur im Stadium Child Pugh C signifikant. Erklärt wird dies durch eine erhöhte endotheliale Freisetzung infolge von Gefäßschädigungen sowie durch eine verringerte hepatische Clearance. Basis für diese Konstellation ist, dass TF einer der extrahepatisch gebildeten prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren ist (63-65).

Der fortschreitende Verlust der hepatischen Parenchymzellen führt zu einem zunehmenden Mangel der meisten Gerinnungsfaktoren. Dabei spiegelt die Anzahl und das Ausmaß der verringerten Gerinnungsfaktoren den Grad der

Leberschädigung wieder (66). Im Rahmen einer Leberzirrhose fällt Faktor VII als erster der Gerinnungsfaktoren ab, wobei er damit der sensitivste Marker der hepatischen Proteinsynthese zur Erfassung der Schwere einer Leberschädigung ist. Ein Faktor VII Mangel liegt in 75- 85% der Fälle einer kompensierten Zirrhose vor (67-70). Bei dekompensierter Zirrhose ist der Plasmaspiegel dann nochmals signifikant niedriger (68, 71, 72). Auch die Faktoren II (Prothrombin) V, IX, X und XI sind bei Patienten mit Leberzirrhose entsprechend dem Grad der Leberschädigung gegenüber dem Normalniveau reduziert. Bei den Vitamin K abhängigen Faktoren II, VII, IX und X kommt es zudem zu Funktionsdefekten aufgrund fehlender γ -Carboxylierung. Basis dafür ist ein Vitamin K- Mangel (meist infolge Malnutrition) oder eine pathologische Carboxylase- Aktivität (62, 67, 71-75). Im Gegensatz dazu ist der in Endothelzellen gebildete und aus diesen freigesetzte vWF (von Willebrand Faktor) bei Patienten mit Zirrhose erhöht. Diese erhöhte vWF- Freisetzung wird durch stärkere NO- Stimulation infolge eines erhöhten endothelialen Scher- Stress ausgelöst. Ebenso erhöht ist Faktor VIII. Ein Grund dafür ist die extrahepatische Produktion (Milz, Lymphknoten, Endothelzellen) und die gemeinsame Freisetzung mit dem vWF, mit dem er im Blut einen Komplex bildet. Als weiterer Grund für die Erhöhung wird eine verringerte hepatische Clearance genannt (62, 67, 76-78). Fibrinogen ist als Akute- Phase- Protein bei stabiler Zirrhose normal oder gering erhöht und sinkt erst bei schwerer Leberfunktionseinschränkung ab (62, 67, 79). Bei stärkerer Einschränkung der Lebersyntheseleistung kommt es auch zur Abnahme des Faktor XIII Plasmaspiegel (62, 67). Faktor XIII ist eine Transglutaminase, bestehend aus zwei enzymatisch aktiven A- Untereinheiten und zwei inhibitorischen B- Untereinheiten (A_2B_2). Aktiviert wird Faktor XIII nach proteolytischer Spaltung durch Thrombin in Anwesenheit von Ca^{2+} . Nach Aktivierung katalysiert Faktor XIII die Ausbildung von ϵ -(γ -glutamyl)lysyl Querbrücken zwischen den γ - und α - Ketten der Fibrin- Monomere und stabilisiert damit das Blutgerinnsel im letzten Schritt der Blutgerinnung. Der Faktor XIII Syntheseort ist somit noch nicht vollständig geklärt. Dabei wird die B- Untereinheit am wahrscheinlichsten alleinig in der Leber und die A- Untereinheit in Monozyten und Megakaryozyten im Knochenmark gebildet. Neben der Fibrinquervernetzung führt Faktor XIII auch zur Bildung von größeren Polymeren aus α - Ketten, in die Faktor XIII vermittelt dann Fibronectin und α_2 - Antiplasmin eingebaut werden. Der Einbau des Fibronectin ermöglicht die Bindung des Blutgerinnsels an Fibroblasten und Kollagen. Durch α_2 - Antiplasmin wird die Resistenz gegenüber Plasmin erhöht, wodurch der Thrombus deutlich stabiler wird (80). Ferner spielt Faktor XIII durch die Vermittlung zwischen Thrombozyten und Endothelzellen auch bei der Wundheilung und Angiogenese eine Rolle (81-83). Zudem soll Faktor XIII pathogenetische Bedeutung im Rahmen der Arteriosklerose haben (84).

1.5.2 Veränderungen der Antikoagulation

Antithrombin III (ATIII), das die Gerinnungsfaktoren IX, X, XI und XII inaktiviert, ist bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant erniedrigt. Vukovich et. al zufolge ist AT III erst im Stadium Child Pugh B signifikant niedrig, während Patienten mit Child Pugh A Zirrhose nur gering erniedrigte bzw. normale Plasmaspiegel aufweisen. Dieselbe Studie zeigt für Protein C signifikant niedrigere Werte schon im Stadium Child Pugh A, während Protein S erst bei Child Pugh C Zirrhose signifikant niedriger im Serum vorliegt (85). Erklärt wird dies mit einer zusätzlich extrahepatischen Produktion von Protein S. Ähnliche Ergebnisse sowie verringerte Werte für α_2 - Makroglobulin bei Zirrhose finden sich in weiteren Studien (62, 67, 86).

Thrombomodulin, ein endothelialer Oberflächenrezeptor, der freies Thrombin bindet und inaktiviert sowie zur Protein C Aktivierung führt, findet sich im Plasma bei Zirrhose hingegen erhöht (63).

1.5.3 Veränderungen der Fibrinolyse

Im Rahmen einer Zirrhose kommt es aufgrund einer stärkeren Endothelaktivierung zur vermehrten Freisetzung des tissue Plasminogen- Aktivator (t-PA). Hinzu kommt eine verringerte Clearance der Fibrinolyseaktivatoren durch die Leber (62, 67, 87, 88). Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass Plasminogen allein in der Leber synthetisiert wird und bei Zirrhose verringerte Plasmaspiegel zu finden sind (67).

1.5.4 Veränderungen der Anti- Fibrinolyse

Wie erwähnt, kommt es bei Leberzirrhose zu höheren Plasmaspiegeln der Plasminaktivatoren. Diesen stehen zwar ebenfalls erhöhte Werte des Plasminogen- Aktivator- Inhibitor I (PAI-I) gegenüber, die allerdings relativ zu den t-PA Plasmaspiegeln geringfügiger erhöht sind, so dass hier ein Übergewicht der Fibrinolyse bei Leberzirrhose vermutet wird (62, 87-89). α_2 - Antiplasmin ist einer der wichtigsten Plasmininhibitoren und als Akute-Phase Protein bei Entzündungen erhöht, so dass es bei leichtgradiger Einschränkung der Leberfunktion normal oder auch erhöht vorliegen kann. Bei chronischer und vor allem fortgeschrittener Leberschädigung ist es allerdings verringert. Zusätzlich kann auch ein erhöhter Verbrauch bei disseminierter intravasaler Gerinnung eine Rolle spielen (62, 67). Der Thrombin- aktivierbare Fibrinolyse- Inhibitor (TAFI) ist ebenfalls bei Leberzirrhose verringert im Plasma vorhanden. So liegen die Plasmaspiegel bei Child Pugh A/B/C- Zirrhose bei circa 66/55/47% der Norm. Dabei korrelieren die TAFI- Antigen Plasmaspiegel mit AT III und der α_2 - Antiplasmin- Aktivität (62, 77).

1.5.4 Thrombozyten

In 49- 64% der end-staged liver disease (ESLD) Patienten kommt es zu Thrombozytopenien (90). Dabei werden selten Werte von 30- 40000 ml unterschritten und spontane Blutungen treten selten auf. Die Ätiologie der Thrombozytopenie ist dabei multifaktoriell und beinhaltet eine erhöhte Sequestration der Blutplättchen durch eine vergrößerte Milz, verringerte Plättchenproduktion und immunologisch sowie nicht immunologisch vermittelten Abbau der Thrombozyten. Als weitere Ursachen werden Folsäuremangel, Alkohol, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) und Medikamente genannt.

Eine vergrößerte Milz kann bis zu 90% der gesamten Thrombozyten in der Milz retinieren. In manchen Studien korreliert dabei die Thrombozytenzahl umgekehrt proportional mit der Milzgröße. In anderen Studien wird gegenteiliges gezeigt (91, 92). Ebenso führen portale Dekompressionsmaßnahmen, wie z. B. die Anlage eines TIPS nicht zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl (93). Zudem haben Patienten mit Zirrhose und vergrößerter Milz in etwa 19% der Fälle eine normale Thrombozytenzahl, während in 21% der Fälle die Thrombozyten erniedrigt sind, ohne dass eine Milzvergrößerung vorliegt (94). Diese Daten legen nahe, dass allein eine vergrößerte Milz bei Leberzirrhose und portaler Hypertonie nicht als Erklärung für eine erniedrigte Thrombozytenzahl ausreicht. Ein weiterer Grund für die Thrombozytopenie bei Zirrhose liegt auch in einem erniedrigten Plasmaspiegel des Thrombopoetin (TPO), welches in der Leber synthetisiert wird. Einigen Studien

zufolge korrelieren TPO- Plasmaspiegel und Leberfunktion bzw. Child Pugh Score signifikant miteinander (95, 96). Ferner scheint eine immunologisch vermittelte Zerstörung der Blutplättchen eine Rolle zu spielen. So wurden erhöhte Plasmaspiegel für IgG, IgM, C3- C4 und Plättchen assoziierte Immunkomplexe beim akuten Leberversagen und bei chronischen Lebererkrankungen gefunden (97). Alkohol (98), Folsäuremangel (99), Drogen und Medikamente können durch direkte Suppression der Thrombopoese im Knochenmark zur Thrombozytopenie beitragen (100, 101). Auch in Abwesenheit eines Mangels an Gerinnungsfaktoren und bei normaler Thrombozytenzahl gibt es verlängerte Blutungszeiten. Dies wird Abnormalitäten der Thrombozytenfunktion zugeschrieben. Zudem ist eine mangelhafte Interaktion zwischen Blutplättchen, endothelialen Oberflächen und Gerinnungsfaktoren infolge einer fehlerhaften Aggregation mit Adenosin- Diphosphat (ADP), Kollagen, Thrombin und Ristotecin ist bei Patienten mit Lebererkrankungen bekannt (102, 103).

1.5.5 Pathologische Gerinnung versus Fibrinolyse bei Zirrhose

Blutungen auf der einen sowie erhöhte Thromboseneigung auf der anderen Seite, stellen wichtige Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose dar. Daher wurde in einer Vielzahl von Studien bisher untersucht, ob es bei Leberzirrhose letztlich zu einer verstärkten Gerinnungsaktivierung kommt, oder die Fibrinolyse überwiegt.

Die oben beschriebenen Veränderungen der antikoagulatorisch wirkenden Faktoren Antithrombin III, Protein S und C führen letztlich zu einer vermehrten Gerinnungsaktivierung. Dies deutet sich durch steigende D- Dimere, Thrombin- Antithrombin- und Plasmin- Antiplasmin- Komplexe bei gleichzeitig fallenden Plasmaspiegeln der antikoagulatorisch wirkenden Proteine, abhängig vom Grad der Zirrhose, an. Somit korreliert die Gerinnungsaktivierung mit dem Grad der Leberschädigung. Dabei führt das vermehrt anfallende Thrombin und Fibrin dann sekundär zu einer verstärkten Fibrinolyseaktivierung (85). Kujovich et. al erklären die thrombotische Diathese bei Leberzirrhose mit dem gleichen Argument. Ferner weisen sie darauf hin, dass bei Zirrhose und verlängerten PTT- Zeiten durch eine Abnahme der prokoagulatorisch wirkenden Faktoren nicht gleichzeitig eine Art „auto-Antikoagulation“ besteht, sondern gerade bei zusätzlich auftretenden prothrombotischen Risikofaktoren ein besonders hohes Thromboserisiko besteht. Dies könne auch durch die erhöhten Plasmaspiegel an Fibrinogen, Faktor VIII und vWF erklärt werden (62, 67, 76, 78, 79). Das gehäufte Auftreten von Portalvenenthrombosen bei Zirrhose kann durch eindeutige Veränderungen der Gerinnungsfaktoren im Portalblut hin zu einer verstärkten Prokoagulation belegt werden. So fanden Violi et. al bei Patienten mit Zirrhose im Rahmen einer TIPS- Anlage signifikant höhere Werte von D- Dimeren, Fragment 1 und 2 (F1+2) und des Endotoxin- Plasmaspiegels. Dabei korrelierten die D- Dimere und F1+2 jeweils mit dem Endotoxin- Plasmaspiegel. Diese Veränderungen konnten Violi et. al dabei speziell für die portale Strombahn nachweisen, in der sie gegenüber der systemischen Zirkulation deutlich ausgeprägter waren. Als Ursache für die festgestellte verstärkte Gerinnungsaktivierung wurde die mit einhergehende Endotoxämie postuliert (104). Diese portal verstärkt ausgeprägte Endotoxämie bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bereits in früheren Studien belegt (105). Die von Violi et. al postulierte Gerinnungsaktivierung infolge portalvenöser Endotoxinämie wurde ebenfalls in zahlreichen Studien untersucht. So wurde durch Endotoxin- Infusion in vivo ein direkt nachfolgender Anstieg der Serumkonzentrationen für Tumor- Nekrose Faktor (TNF) und Interleukin 6 (IL-6) festgestellt. Nach etwa 120

Minuten kam es zu einem Anstieg der Prothrombin- Fragmente, der Thrombin- Antithrombin- Komplexe und des vWF. Kurz darauf stieg auch t-PA an. Somit konnte die prokoagulatorische Wirkung einer Endotoxinämie im Blut mit sekundärer Fibrinolyse gezeigt werden (106). Ferner konnte eine erhöhte prokoagulatorische Aktivität ausgehend von Endothelzellen mittels vermehrter TF- Expression bei Endotoxinbelastung in vitro nachgewiesen werden (107). Ferro et. al zeigten diesbezüglich, dass bei Patienten mit erhöhtem vWF- Antigen Plasmaspiegel gleichzeitig ein signifikant erhöhter Endotoxin- und F1+2- Plasmaspiegel zu finden ist. Bei normalem vWF- Antigen waren diese Veränderungen nicht vorhanden. Zudem war der vWF- Antigen Plasmaspiegel abhängig von der Leberfunktion. In einem zusätzlichen in vitro Experiment mit isolierten Endothelzellen konnte dabei eine Endotoxin- abhängige Erhöhung des vWF- Antigen und des TF nachgewiesen werden. Den Autoren zufolge wird die verstärkte prokoagulatorische Aktivität im Blut von Patienten mit Leberzirrhose mitunter von Endothelzellen vermittelt, wobei diese u.a. durch Endotoxine aktiviert werden. Dabei kann der vWF als Marker der Endothelzellaktivierung verwendet werden (108).

Albornoz et. al kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie zeigten deutliche Anstiege des vWF- Antigen und des NO in Abhängigkeit vom Grad der Leberschädigung. Zudem waren die Plasmaspiegel der gemessenen Parameter bei Patienten mit Aszites signifikant höher als bei Patienten ohne Aszites. Ferner lag eine strenge Korrelation von vWF- Antigen und NO vor. Diese Anstiege wurden einer verstärkten Endothelaktivierung, sowohl durch erhöhten endothelialen Scher- Stress infolge portaler Hypertension, als auch durch vermehrte Endotoxinämie zugeschrieben (109). Die Tatsache, dass die Gabe nicht resorbierbarer Antibiotika bei Patienten mit Zirrhose zu einer Reduktion der Endotoxin- und vWF- Antigen- Plasmaspiegel führt, bestärkt diese Argumentation. Jedoch konnte in dieser Studie von Ferro et. al der enge Zusammenhang zwischen dem vWF und der Leberfunktion nicht bestätigt werden. Erst im Stadium Child Pugh C kam es dabei zu einem signifikanten vWF- Anstieg (110). Eine generelle Gerinnungsaktivierung in Form erhöhter Thrombinbildung kann bei rund 70% der Patienten mit Leberzirrhose festgestellt werden. Diese Aktivierung steigt mit dem Grad der Leberschädigung und ist am wahrscheinlichsten durch Endotoxine getriggert. Bei 46% konnte dabei eine sekundäre Hyperfibrinolyse infolge Gerinnungsaktivierung festgestellt werden (111). Dieser Zusammenhang wird in vielen Studien als aktivierte intravasale Gerinnung und Fibrinolyse (AICF) bezeichnet. Die Therapie der Endotoxinämie kann dabei die AICF verringern (111, 112). Verstärkend bzgl. der fibrinolytischen Aktivität kommt der oben dargestellte Zusammenhang aus erhöhtem t-PA und nicht adäquater TAFI und PAI Synthese in der Leber bei Zirrhose hinzu. Eine weitere bedeutende Rolle scheint Aszites als häufige Komplikation bei Zirrhose zu spielen. Versuche mit Reinfusion des Aszites haben eine deutliche Gerinnungsaktivierung gezeigt, die den Autoren zufolge bis zur DIG reichen konnten (113, 114). Ebenso wurde eine hohe fibrinolytische Aktivität im Aszites selbst, sowie eine deutlich stärkere Fibrinolyse im Blut der Patienten mit Aszites gegenüber Patienten ohne Aszites gezeigt. Über eine Rezirkulation des Aszites in die portale Strombahn und dem damit einhergehenden Eintritt von Fibrinolytika und Endotoxinen ins Blut scheint somit ein wichtiger Einfluss auf die systemische Hämostase gegeben (115). Inwiefern eine erhöhte fibrinolytische Aktivität von klinischer Bedeutung ist, scheint unklar. Zeichen, wie diffuse Schleimhautblutungen oder verlängerte Blutungszeit nach Punktionen werden dabei genannt. Diese sind allerdings selten, sollten jedoch nicht außer Acht gelassen werden, um eine optimale Therapie im entsprechenden Falle durchzuführen. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung im Sinne einer AICF oder DIG kann bei

zusätzlichem Auftreten von Traumata, Operationen oder Infektionen eintreten (62). Die Abgrenzung einer DIG und AICF sowie deren Diagnose bei Leberzirrhose ist schwierig, da im Rahmen einer Zirrhose Blutbildveränderungen auftreten, die ähnlich zu denen einer DIG sind. Dabei ist der Begriff der disseminierten intravasalen Gerinnung nur ungenügend definiert. Die Diagnose DIG wird im Rahmen von 1) klinisch Ereignissen wie Sepsis, Traumata, schweren Blutungen, oder Multiorganversagen 2) pathologisch/ anatomisch festgestellten Mikrothromben in der Zirkulation oder 3) als Labordiagnose gestellt. Hierbei sind erhöhte D-Dimere, erniedrigtes Antithrombin III, Fibrinogen (<100- 120 mg/dL) und erniedrigte Thrombozyten zu nennen (112, 116). Eine DIG ist bei kompensierter Zirrhose ohne Komplikationen allerdings äußerst selten möglich (117). Joist et. al zufolge sollte der Begriff DIG bei Zirrhose nicht benutzt werden, da es nicht möglich ist, die Laborveränderungen bei DIG von denen die durch Zirrhose bedingt sind, zu unterscheiden. Eine AICF liegt bei erhöhten D-Dimeren und Fibrinospaltprodukten, allerdings noch normwertiger Thrombozytenzahl, Fibrinogen und PT vor. Sie ist normalerweise nicht mit kompensierter Zirrhose vergesellschaftet, tritt jedoch in etwa 30% der Fälle einer dekompenzierten Zirrhose auf und korreliert mit der Schwere der Leberschädigung (112, 117). Aufgrund dieser pathologischen Veränderungen der Gerinnung sollte immer beachtet werden, dass bei Patienten mit Zirrhose durch zusätzliche Stressfaktoren wie Noxen, Schock, Sepsis, Operationen oder auch rezirkulierendem Aszites viel rascher eine DIG ausgelöst werden kann, als beim Lebergesunden (67, 118).

1.6 Fragestellungen

Aus diesem Kontext wird deutlich, dass Aszites und die damit gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Blut in Zusammenhang mit gesteigerter Endotoxämie bei Leberzirrhose einen wichtigen Einfluss auf die Gerinnungssituation haben. Hierbei scheint auch eine verstärkte Endothelaktivierung im Rahmen des portalen Hypertonus eine wichtige Rolle zu spielen. Insgesamt hat damit der portale Hypertonus mit seinen Begleiterscheinungen Aszites, Endotoxinämie und Varizenbildung einen vielfältigen und äußerst komplexen Einfluss auf die Blutungstendenz und damit auf die Überlebensprognose bei Patienten mit Leberzirrhose. Wie bereits dargestellt, kann die Therapie der Endotoxinämie durch Antibiotika einen positiven Einfluss auf die Gerinnungssituation bei Zirrhose haben. Die Anlage eines TIPS ist eine anerkannte Therapie zur Senkung des Portaldrucks und damit der Blutungswahrscheinlichkeit und des Aszites. Denkbar ist auch ein zusätzlicher positiver Effekt einer TIPS Anlage auf die Endotoxinämie und Endothelaktivierung durch Verbesserung der portalen Strömungsverhältnisse. Im Gegensatz zu den hämodynamischen Auswirkungen einer TIPS Anlage gibt es nur wenige Daten zum Einfluss auf die Blutgerinnung. Daher war es das Ziel unserer Arbeit, die komplexen Auswirkungen eines TIPS auf Hämodynamik und Hämostase im Zusammenspiel zu untersuchen. Dabei formulierten wir folgende Fragestellungen: Die Auswertung erfolgte in zwei Stufen. Protokoll 1 sah die Analyse der Gerinnungsparameter des Studienkollektivs allein zum Zeitpunkt vor TIPS Anlage vor. Protokoll 2 prüfte, ob Unterschiede der gemessenen Parameter im zeitlichen Verlauf nach TIPS Anlage (3- 12 Monate) auftraten. Um die einzelnen Sachverhalte zu erfassen, erfolgten jeweils die anschließend dargestellten Subgruppenanalysen.

1.6.1 Fragestellungen nach Protokoll 1

Frage 1:

Portaler Hypertonus bewirkt einen erhöhten endothelialen Scherstress mit daraus resultierender verstärkter Endothelaktivierung in der portalen Strombahn. Rezirkulierender Aszites und Endotoxinämie betreffen ebenfalls mehr das Portalsystem als den systemischen Kreislauf. Gemäß der Literatur besteht portal ein prothrombotischer Zustand mit verstärkter Gerinnungsaktivierung. Diesen Überlegungen zufolge formulieren wir die Frage: Finden sich im Portalblut verstärkte Zeichen einer aktivierten Gerinnung und Fibrinolyse gegenüber systemischem und lebervenösem Blut?

Frage 2:

Wie oben dargestellt sind in der Leber synthetisierte Gerinnungsfaktoren bei Zirrhose abhängig vom Grad der Leberschädigung vermindert, andere Parameter dagegen erhöht. Finden sich also Unterschiede der einzelnen Gerinnungsparameter abhängig vom Grad der Leberschädigung, quantifiziert mittels Child Pugh Klasse?

Frage 3:

Gemäß der Virchow'schen Trias können Veränderungen des Blutflusses zur Gerinnungsaktivierung führen. Durch erhöhten endothelialen Scherstress bei portalem Hypertonus kann infolge einer Endothelaktierung die Gerinnung beeinflusst werden. Können dementsprechend Veränderungen der gemessenen Gerinnungsparameter abhängig vom Grad des portalen Hypertonus gefunden werden? Hierzu erfolgte eine Subgruppenbildung für Patienten mit niedrigen (<20 mm Hg) und hohen (≥ 20 mm Hg) portosystemischen Druckgradienten. Finden sich bei Patienten mit hohem portalen Hypertonus auch systemisch-venös und lebervenös veränderte Werte gegenüber Patienten mit niedrigem portalen Hypertonus?

Frage 4:

Die möglichen Auswirkungen eines Aszites bei Leberzirrhose auf die Gerinnungssituation wurden ausführlich dargestellt. Demnach müsste bei Patienten mit Aszites, im Gegensatz zu Patienten ohne Aszites, deutliche Zeichen einer aktivierten Gerinnung und Fibrinolyse zu finden sein. Gibt es Unterschiede in den Plasmaspiegeln der gemessenen Gerinnungsparameter, abhängig davon, ob bei Patienten Aszites vorliegt oder nicht? Sind mögliche Veränderungen, abhängig vom Bestehen eines Aszites, portalvenös stärker ausgeprägt als im systemisch- und lebervenösen Blut?

1.6.2 Fragestellungen nach Protokoll 2

Frage 1:

In Protokoll 1 wurde ein möglicher prothrombotischer Zustand in der portalen Strombahn postuliert, der gegenüber der systemischen Zirkulation ausgeprägter ist. Durch die Verringerung des portalen Hypertonus infolge der TIPS Anlage sollte es über eine verringerte Endothelaktierung und Beseitigung des Aszites im Verlauf zu einer Verminderung der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung kommen. Finden sich Veränderungen der Parameter einige Monate nach TIPS Anlage?

Frage 2:

Über die Indikationsstellung zur TIPS Anlage bei Child Pugh C Zirrhose gibt es konträre Meinungen. Laut einiger Autoren sollte aufgrund der ohnehin schon eingeschränkten Leberfunktion durch einen TIPS nicht noch zusätzlich Blut an der Leber vorbei geleitet werden, wodurch die Auswirkungen einer verringerten Lebersyntheseleistung nochmals verschlimmert würden. In unserer Studie erfolgte auch bei einigen Patienten mit Child Pugh C Zirrhose eine TIPS Anlage. Daher stellten wir die Frage: Kommt es im Verlauf einiger Monate zu unterschiedlichen Veränderungen der Gerinnungssituation infolge einer TIPS Anlage abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten? Der Endotoxinspiegel im Blut und die damit verbundene Gerinnungsaktivierung korreliert manchen Autoren zufolge mit dem Grad der Leberschädigung. Sind mögliche Unterschiede an einzelnen Entnahmeorten, beispielsweise portalvenös, abhängig vom Zirrhosestadium ausgeprägter?

Frage 3:

Ein TIPS führt zu einer deutlichen Verbesserung der portalen Hämodynamik durch Senkung des porto-systemischen Druckgradienten (PSDG). Somit sollte sich im Verlauf nach TIPS Anlage auch die im Rahmen des portalen Hypertonus möglicherweise entstandene pathologische Gerinnung wieder verbessern. Kommt es also zu Veränderungen der Parameter im Verlauf nach TIPS Anlage abhängig vom PSDG?

Frage 4:

Aszites tritt im Verlauf einer Leberzirrhose oft auf und ist im Falle des Bestehens eines therapierefraktären Aszites eine häufige Indikation zur TIPS Anlage. Die Auswirkungen eines Aszites auf die Gerinnung wurden bereits angesprochen. Dabei sollte dessen Beseitigung zur Verbesserung der Gerinnungssituation führen. Kommt es also zu Veränderungen der Gerinnungsparameter im Verlauf nach TIPS Anlage abhängig von der An-/Abwesenheit von Aszites? Sind diese Unterschiede an allen Entnahmeorten oder beispielsweise nur portalvenös, festzustellen?

2. Methodik

Die Studie wurde im Sinne einer klinisch prospektiven Untersuchung im Zeitraum vom 01.09.2000 bis 01.07.2006 an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universität Regensburg durchgeführt.

2.1 Patienten

Gegenstand der Untersuchung waren 61 aufeinanderfolgende Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und bestehender Indikation zur Anlage TIPS. Die Diagnose Leberzirrhose wurde anhand anamnestischer Angaben, klinischer Zeichen und laborchemischer Parameter gestellt. Die TIPS- Anlage erfolgte hauptsächlich aufgrund rezidivierender Blutungen aus Magen- oder Ösophagusvarizen (n= 24), sowie therapierefraktärem Aszites (n= 32). Ferner wurden die Patienten entsprechend dem Grad ihrer Leberinsuffizienz anhand der Klassifikation nach Child Pugh eingeteilt (1, 2). Tabelle 2 und Abbildung 1/2 geben Aufschluss über die Verteilung der Patienten entsprechend deren Child Pugh Stadium sowie über die Ätiologie der Zirrhose und die TIPS- Indikation.

Abbildung 1: Übersicht: Verteilung der Patienten nach Child Pugh Stadium

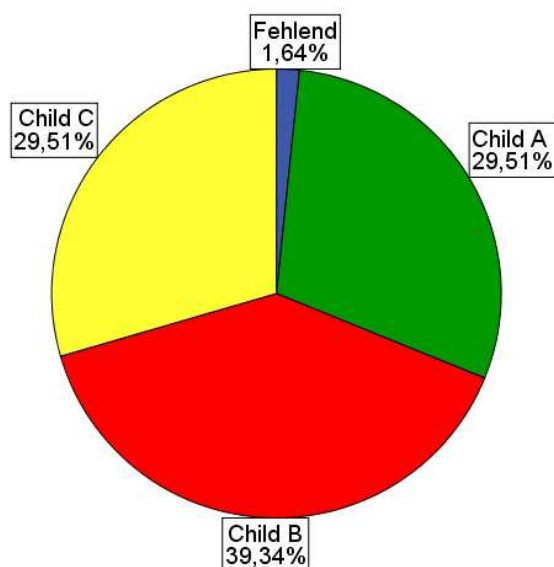


Abbildung 2: Übersicht: Verteilung der Patienten nach TIPS-Indikation

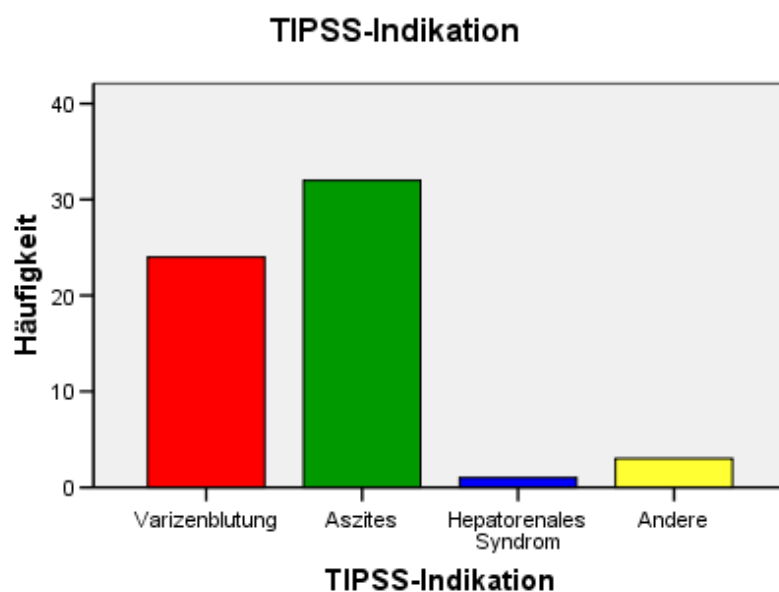


Tabelle 2: Übersicht: Verteilung der Patienten nach Child Pugh, Ätiologie und TIPS-Indikation

	Gesamt	Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C	Fehlend	
Anzahl	61/100%	18/29,5%	24/39,3%	18/29,5%	1,7%	
Ätiologie	Kryptogen	alkohol	Viral	PBC/PSC	Andere	Unbekannt
	1/1,6%	37/60,7%	8/11,1%	1/2,2%	1/2,2%	16/26,2%
TIPS-Indikation	Varizenblutung	Aszites	Heptoren. Syn.	Andere	unbekannt	
	24/39,3%	32/52,5%	1/1,6%	3/4,9%	1/1,6%	

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen:

- der TIPS nicht lege artis implantiert werden konnte; beispielsweise die Anlage direkt aus der intrahepatischen Vena cava, anstelle der Lebervene erfolgte.
- innerhalb weniger Tage Revisionen des TIPS- Traktes durchgeführt werden mussten.
- die Erstanlage des TIPS an einer anderen Klinik erfolgte und erst die Revision am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurde.
- gleichzeitig eine Pfortaderthrombose vorlag.
- gleichzeitig zur Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vorlag oder dieses sich im Verlauf des Follow up entwickelte.
- kein Einverständnis der Patienten vorlag.

Im Rahmen der stationären Aufnahme zur TIPS- Anlage erfolgte die Aufklärung der Patienten über die Studie. Alle eingeschlossenen Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

2.2 Studienschema, Fragestellungen und Ablauf

2.2.1 Studienschema

Das Studienprotokoll sah eine Blutabnahme aus einer peripheren Vene zur Bestimmung von Begleitparameter vor (Zeitpunkt U0) und nach (Zeitpunkt U1) Anlage des TIPS vor. Im Rahmen der TIPS- Anlage sollten unmittelbar vor (Zeitpunkt U0) sowie nach (Zeitpunkt U1) Dilatation des TIPS- Traktes jeweils eine invasive Druckmessung zur Ermittlung des portal- systemischen Druckgradienten (PSDG), eine Kontrastmitteldarstellung der portalen Strombahn und Blutprobenentnahmen aus dem rechten Vorhof, einer Lebervene (die keinen Anschluss an den TIPS Trakt hatte) und der Portalvene erfolgen. Zusätzlich sollte eine weitere invasive Druckmessung und Kontrastmitteldarstellung sowie Blutabnahme aus den genannten drei Gefäßen im Zeitraum von einem Jahr nach Anlage erfolgen (Zeitpunkt U2). Im Falle eines dabei gemessenen Anstiegs des PSDG oder einer hämodynamisch relevanten Stenose in der Kontrastmitteldarstellung musste eine Revision des TIPS- Traktes, entweder durch alleinige Dilatation des bestehenden Stents, oder das Einbringen eines weiteren Stents durchgeführt werden. Daran schlossen sich wiederum Druckmessung und Blutprobenentnahmen an (Zeitpunkt U3).

2.2.2 Fragestellungen

Die Auswertung erfolgte in zwei Stufen. Protokoll 1 sah die Analyse der Gerinnungsparameter des Kollektivs zum Zeitpunkt U0 (n=61) anhand folgender Fragestellungen vor:

- Gibt es Unterschiede abhängig vom Entnahmeort der Proben (systemisch-, leber- oder portalvenös)?
- Gibt es Unterschiede abhängig von der Child Pugh- Klasse der einzelnen Patienten und damit vom Grad der Leberschädigung?
- Gibt es Unterschiede abhängig vom Grad der portalen Hypertension? Hierzu erfolgte eine Subgruppenbildung in Patienten mit niedrigem (< 20 mm Hg) und hohem PSDG (\geq 20 mm Hg).
- Gibt es Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne initialen Aszites (Hierzu erfolgte eine Subgruppenbildung in Patienten mit bzw. ohne sonographisch nachgewiesenem Aszites)

Protokoll 2 (31 Patienten) prüfte anhand folgender Fragestellungen, ob Unterschiede der gemessenen Parameter im Verlauf von U0 zu U1 bzw. U2 auftraten:

- Gibt es Unterschiede zwischen den Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten U0, U1 und U2 abhängig von Entnahmeort, Child Pugh Klasse, portalem Hypertonus und Aszites?

2.2.3 Ablauf vor TIPS Anlage

Bei Aufnahme der Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und daraus entsprechende Begleitparameter (Zeitpunkt U0) ermittelt (siehe 2.3). Gemäß dem Studienprotokoll erfolgten vor TIPS Anlage:

- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studie
- Gastroskopie zur Abklärung des Varizenstatus
- Abdomensonographie zur Evaluation der Milzgröße, des Pfortaderflusses, dem Ausschluss einer Portalvenenthrombose bzw. Vorliegen eines HCC sowie zum Nachweis von Aszites
- Urinanalyse bzgl. Elektrolyte, Urin-Status und -Sediment
- periphere Blutentnahme zur Bestimmung von Begleitparameter (Zeitpunkt U0) (siehe 2.3)

2.2.4 Ablauf bei TIPS Anlage

Die Anlage des TIPS erfolgte stets nach den in 1.4 dargelegten Prinzipien und ausschließlich durch zwei erfahrene Oberärzte der Klinik für Radiologie der Universität Regensburg um ein möglichst hohes Maß an Standardisierung zu gewährleisten. Nach Anlage eines rechtsjugulären Zugangs wurde der Katheter in den rechten Vorhof vorgeschoben und daraus systemisch-venöses Blut (U0 systemisch) abgenommen. Bei nachfolgender Sondierung der rechten Lebervene als Ausgangspunkt des Stichkanals erfolgte die Abnahme von leber-venösem Blut (U0 hepatisch). An die erfolgreiche Punktion der Vena portae schloss sich zuerst die invasive Druckmessung des portal-systemischen Druckgradienten (PSDG U0) mittels Pigtail- Katheter an. Anschließend wurde aus diesem portalvenöses Blut (U0 portal) entnommen. Danach erfolgte die Dilatation des Stichkanals und das Einbringen des Stents. Dieser wurde schrittweise dilatiert, bis ein PSDG < 12 mmHg bzw. eine Reduktion des PSDG auf ungefähr die Hälfte des Ausgangswertes erreicht war. Mittels Kontrastmitteldarstellung (Katheterspitze im Mündungsbereich der vena mesenterica superior) erfolgte die Kontrolle bzgl. hämodynamisch relevanter Engstellen in Portalvene und TIPS- Trakt. Danach wurde wiederum portal-venöses (U1 portal) Blut aus dem noch portal liegenden Katheter, bzw. systemisch-venöses (U1 systemisch) aus der im Vorhof platzierten Schleuse entnommen. Anschließend wurde der Katheter aus der Portalvene zurückgezogen und eine weitere Lebervene (linke bzw. mittlere) sondiert. Aus dieser erfolgte nun die Abnahme von leber-venösem Blut (U1 hepatisch), das unabhängig vom TIPS- Trakt rein lebervenöses Blut enthielt.

2.2.5 Ablauf nach TIPS Anlage

Entsprechend dem Procedere vor TIPS Anlage wurden in den Tagen nach TIPS-Anlage im Rahmen des stationären Aufenthalts wiederum die in 2.2.2 genannten Untersuchungen mit Ausnahme der Gastroskopie erneut durchgeführt. Daraus wurden die Begleitparameter zum Zeitpunkt U2 erhoben.

2.2.6 Ablauf bei TIPS Kontrolle

Gemäß dem Studienprotokoll sollte innerhalb eines Jahres (Zeitpunkt U2) eine invasive Nachuntersuchung im Rahmen eines weiteren stationären Aufenthalts stattfinden. 31 Patienten konnten in diesem Sinne nachuntersucht werden. Davon wurden 17 Patienten kontrolliert. Dies bedeutete, der TIPS funktionierte in dieser Nachuntersuchung regelrecht. Hingegen mussten bei 14 Patienten Revisionen des TIPS- Traktes vorgenommen werden. 30 Patienten konnten nicht mehr für eine Kontrolluntersuchung gewonnen werden (siehe Tab. 3). In der weiteren Auswertung wurden die 17 Patienten mit regelrechter TIPS- Funktion und die 14 revisionspflichtigen Patienten zuerst streng getrennt analysiert. Nur wenn keine Unterschiede in den Plasmaspiegel zwischen beiden Gruppen für die jeweilige Fragestellung gefunden werden konnten, wurden beide Gruppen im Sinne der Auswertungen nach Protokoll 2 zusammengekommen. Damit konnte die Fallzahl für die Analysen auf Unterschiede im Verlauf von prä- zu post TIPS-Anlage bzw. zum Kontrolltermin auf eine repräsentativere Ebene (n=31) gebracht werden.

Tabelle 3:

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Gültig	Nur Erst- Anlage	30	49,2	49,2	49,2
	Kontrolliert	17	27,9	27,9	77,0
	Revidiert	14	23,0	23,0	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Im Weiteren erfolgte eine invasive Druckkontrolle des PSDG in der Klinik für Radiologie. Bei Patienten, mit sonographischem Verdacht auf Stenosierung oder Verschluss des TIPS- Traktes (z.B. Flussbeschleunigung im TIPS) geschah die invasive Druckkontrolle prophylaktisch über einen rechtsjugulären Zugang, um gegebenenfalls interventionell tätig werden zu können. Hingegen wählte man bei Patienten ohne sonographische Zeichen einer Stenosierung einen femoralen Zugang. Entsprechend dem Vorgehen in 2.2.3 wurde der Katheter zunächst in den rechten Vorhof vorgeschoben und systemisch-venöses Blut (U2 systemisch) entnommen. Anschließend wurde der TIPS- Trakt sondiert und mittels Kontrastmittel dargestellt. Danach fand die invasive Druckmessung und die Entnahme von portal-venösem Blut (U2 portal) statt. Abschließend wurde wieder die linke bzw. mittlere Lebervene zur Abnahme von leber-venösem Blut (U2 hepatisch) sondiert.

2.3 Erhobene Daten und Parameter

Im Rahmen der Studie wurden folgende Parameter erhoben:

Begleitparameter:

Charakteristika aus Patientenanamnese und klinischem Kontext: Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Datum (TIPS- Anlage, -Kontrolle, -Revision), Ätiologie der Zirrhose (mittels Anamnese bzw. serologischer Diagnostik), TIPS-Indikation, Child Pugh Stadium, Gewicht (in kg), Körpergröße (in cm), Body Mass Index (BMI), Diabetes, Rauchen, spontan bakterielle Peritonitis (ja/nein)

Durch Sonographie ermittelte Parameter: Milz in cm Längendurchmesser, Aszites (ja/nein), Flussgeschwindigkeit in der Vena portae bzw. im TIPS- Trakt

Durch Gastroskopie festgestellte Parameter: Varizengrad (0 = keine, I = klein, II – IV = groß)

Vor/nach TIPS Anlage sowie zum Kontrolltermin ermittelte Parameter durch Blutentnahme aus einer peripheren Vene: Cholinesterase (CHE), Albumin, Bilirubin, Prothrombinzeit (PT) = Quick, Glutamat-Oxalacetat Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat Transaminase (GPT), Alpha-Feto Protein, alkalische Phosphatase, Serum-Kreatinin, Fibrinogen, Kreatinin Clearance (aus 24- Stunden Sammelurin).

Im Rahmen der invasiven Druckkontrolle gemessene Parameter zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: Druck- rechter Vorhof, Druck- Pfortader, Differenz zwischen Druck- Pfortader und rechter Vorhof (=PSDG).

Hauptparameter:

Im Rahmen der Blutabnahmen bei TIPS Anlage und Kontrolle ermittelte Parameter, jeweils systemisch-, leber- und portalvenös: Faktor II, Faktor V, Faktor VII, Faktor VIII, von Willebrand Faktor Antigen (vWF:Ag), Protein C, Faktor XIII, Antithrombin III (ATIII), Thrombin-aktivierbarer-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), D-Dimere

2.4 Material und Probenaufbereitung

2.4.1 Begleitparameter

Diese Parameter beruhen zum Teil auf einer retrospektiven Betrachtung der Krankenakten. Laborparameter wurden aus peripheren Blutentnahmen bzw. Urinalysen (24-Std. Sammelurin) bestimmt. Die Parameter Aszites, Flussgeschwindigkeit in der Portalvene bzw. im TIPS Trakt und Milzgröße beruhen auf sonographischen Untersuchungen der Patienten vor und nach TIPS- Anlage sowie zum Kontrolltermin. In diesem Rahmen wurden auch die Ausschlusskriterien HCC und Portalvenentrombose mit überwacht. Die Graduierung von Magen- und Ösophagusvarizen erfolgte gastroskopisch.

2.4.2 Hauptparameter

Gemäß dem in 2.2.4 bzw. 2.2.6 geschilderten Vorgehen bei TIPS- Anlage und Kontrolle/Revision erfolgten die Blutentnahmen jeweils aus rechtem Vorhof, der Leber- und Portalvene. Dabei wurden an jedem Entnahmeort zwei EDTA-, zwei Serum- und ein Zitratröhrchen abgezogen. Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme 10 min bei 6000 U/min zentrifugiert, der Plasmaüberstand in Eppendorf-Cups überführt und anschließend bei -81° Celsius gelagert. Die laborchemische Bestimmung der einzelnen Parameter erfolgte mittels der nachfolgend beschriebenen Essays:

- Faktor II, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-120%
- Faktor V, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-120%
- Faktor VII, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-120%
- Faktor VIII, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-150%
- Faktor XIII, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-140%
- Von Willebrand Faktor Antigen (vWF:Ag), Dade Behring Marburg GmbH, Normwert-Bereich: 50-160%
- Protein C, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 70-140%
- Antithrombin III, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: 75-125%
- Thrombin aktivierbarer Fibrinolyseinhibitor, Pentapharm LTD Basel, Normwert-Bereich: 50-150%,

-D-Dimer, Dade Behring Marburg GmbH, Normwert- Bereich: <160µg/l

2.5 Statistische Analysen

Statistische Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0.1 (Chicago/Illinois) durchgeführt. Eingangs erfolgte die Überprüfung sämtlicher Parameter auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test. Dabei wurde bei $p > 0,05$ eine Normalverteilung angenommen. Zur schließenden statistischen Auswertung wurde bei gegebener Normalverteilung und Fallzahl $n > 30$ der T-Test angewandt. Ferner wurde der T-Test bei $p > 0,05$ nach Kolmogorov-Smirnov auch bei kleineren Fallzahlen ($n > 15$) durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung bzw. geringer Fallzahl erfolgten die Untersuchungen anhand nicht parametrischer Testverfahren. Hierbei wurden verbundene Stichproben mittels Wilcoxon Test und unabhängige Stichproben mittels Mann-Whitney Test analysiert. Als Signifikanzniveau galt $p < 0,05$; $p < 0,01$ wurde als hochsignifikant bezeichnet. Korrelationsanalysen, erfolgten stets als bivariate Korrelationen nach Pearson bei Vorliegen von normal verteilten Werten. Bei nicht normal verteilten Werten wurde Spearman's Rangkorrelation verwendet. Ferner wurden Tabellen und weitere graphische Darstellungen mittels Microsoft Excel 2003 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Darstellung der Werte zu den Zeitpunkten U0, U1 und U2

3.1.1 Testung auf Normalverteilung

Mit Ausnahme der D-Dimere, systemisch-, leber- und portalvenös, bzw. Bilirubin waren zu den Zeitpunkten U0, U1 und U2 alle weiteren verwerteten Parameter normal verteilt.

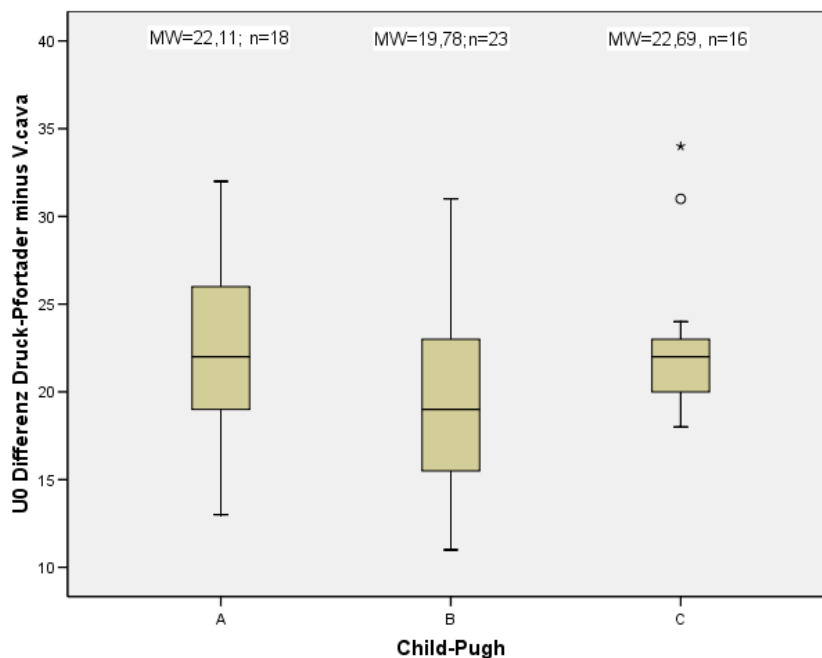
3.1.2 Darstellungen der Subgruppen im Kollektiv

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten in den gebildeten Subgruppen. Es wird ebenso aufgezeigt, wie die Verteilung der Patienten abhängig von ihrem jeweiligen Child Pugh Stadium in den Subgruppen war. So hatten Child Pugh A Zirrhotiker in der Hälfte der Fälle (50,0%) einen Aszites, während hingegen im Child Pugh C Stadium 17 von 18 Patienten (94,4%) einen Aszites aufwiesen. Mit zunehmenden Grad der Leberfunktionseinschränkung stieg also die Prävalenz des Aszites. Anders verhielt es sich bei der Betrachtung des PSDG. Die Zahlen in Tabelle 3 zeigen, dass bei Child Pugh A Zirrhose 12 von 18 Patienten (66,6%) einen hohen PSDG (> 20 mm Hg) hatten, während dies für Patienten mit Child Pugh C Zirrhose bei 13 von 16 (81,3%) der Fall war. Noch deutlicher wird dies in Grafik 1. Es gibt keine Unterschiede bzgl. des PSDG zwischen den Gruppen Child Pugh A (Median 22,11 mmHg), Child Pugh B (Median 19,78 mmHg) und Child Pugh C (Median 22,69 mmHg); p-Wert nach Mann-Whitney Testung jeweils $> 0,05$.

Tabelle 4:

	Gesamt	Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C	Unbekannt
Anzahl	60/100%	18/29,5%	24/39,3%	18/29,5%	1/1,7%
Subgruppen mit/ohne Aszites					
Ohne Aszites	13/21,3%	9/69,2%	3/23,1%	1/7,7%	
mit Aszites	46/75,4%	9/19,6%	20/43,5%	17/37,0%	
Aszitesstatus unbekannt	2/3,3%				
Subgruppen hoher/niedriger PSDG					
niedriger PSDG (<20 mmHg)	21/34,4%	6/28,6%	12/57,1%	3/14,3%	
Hoher PSDG (≥ 20 mmHg)	36/59%	12/33,3%	11/30,6%	13/36,1%	
PSDG unbekannt	4/6,6%				

Abbildung 3: PSDG in Abhängigkeit vom Child Pugh Stadium



Es gibt keine signifikanten Unterschiede des PSDG zwischen den einzelnen Child Pugh Stadien. Testung nach Mann-Whitney: A zu B $p=0,175$ n.s., B zu C $p=0,095$ n.s., A zu C $p=0,986$ n.s. (MW hier Median)

3.2 Auswertungen Protokoll 1: Schließende statistische Auswertungen zum Zeitpunkt U0

Es wurden Daten von allen 61 Patienten zum Zeitpunkt U0, also vor TIPS Anlage mittels Subgruppenanalysen untersucht. Entsprechend den gebildeten Subgruppen wurden folgende vier Fragen gestellt: Bestehen Unterschiede der Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren bei Patienten abhängig davon, ob

- Blut aus dem Vorhof, einer Lebervene oder der Portalvene entnommen wurde?
- eine Einschränkung der Leberfunktion graduiert nach Child Pugh A, B oder C bestand?
- ein hoher (≥ 20 mmHg) oder ein niedriger PSDG (< 20 mmHg) vorlag?
- ein sonographisch nachweisbarer Aszites vorhanden war oder nicht?

3.2.1 Analysen auf Unterschiede abhängig vom Entnahmeort der Proben

Entsprechend der in (Einleitung Kap. 1.6.1) dargestellten Überlegungen in Hinblick auf einen verstärkten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren in der portalen Strombahn, wurden die Plasmaspiegel der einzelnen Faktoren in Abhängigkeit vom jeweiligen Entnahmeort verglichen. Es zeigten sich Faktor VII, Protein C, ATIII und TAFI im Portalblut signifikant gegenüber der systemischen Zirkulation erniedrigt. Ebenso portal-venös erniedrigt, jedoch nicht signifikant, waren Faktor V und Faktor VIII. Die D-Dimere hingegen waren portal-venös höher als systemisch-venös, allerdings ebenfalls nicht signifikant. Keine Unterschiede konnten für Faktor II, XIII und vWF:Ag gefunden werden. Tabelle 5 gibt hierzu eine Übersicht.

Tabelle 5: Vergleich: Werte systemisch- versus portal-venös zum Zeitpunkt U0

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW syst.	51,9117	58,4817	48,5267	92,6633	275,0250	51,6833	48,0850	54,8491	54,5467	563,8000
MW port.	50,5517	54,6800	46,2950	83,9567	265,5916	49,2767	48,2183	53,5864	52,7983	631,2333
p-Wert	0,191	0,071	0,047	0,072	0,138	0,002	0,910	0,036	0,020	0,068

Wie in Tabelle 6 dargestellt, zeigten sich keine Unterschiede zwischen leber- und systemisch-venöser Lokalisation.

Tabelle 6: Vergleich: Werte systemisch- versus hepatisch-venös zum Zeitpunkt U0

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW syst.	51,9117	58,4817	48,5267	92,6633	275,0250	51,6833	48,0850	54,8491	54,5467	563,8000
MW hep.	50,6125	55,1964	46,6679	86,7625	276,3375	51,3768	46,8000	54,5241	53,9839	618,357
p-Wert	0,284	0,259	0,126	0,567	0,623	0,575	0,152	0,133	0,257	0,197

Im Vergleich zwischen leber-venösen und portal-venösen Serumkonzentrationen waren portal-venös vWF:Ag signifikant und Protein C hochsignifikant erniedrigt. Alle anderen gemessenen Faktoren unterschieden sich nicht (vgl. Tab. 7)

Tabelle 7: Werte hepatisch- versus portal-venös zum Zeitpunkt U0

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW hep.	50,6125	55,1964	46,6679	86,7625	276,3375	51,3768	46,8000	54,5241	53,9839	618,3570
MW port.	50,5517	54,6800	46,2950	83,9567	265,5916	49,2767	48,2183	53,5864	52,7983	631,2333
p-Wert	0,926	0,845	0,901	0,610	0,039	0,006	0,075	0,188	0,232	0,956

3.2.2 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten

Zugrunde liegt die Hypothese, dass mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion, gemessen anhand des Child Pugh Stadiums, die Konzentrationen der leberabhängigen Gerinnungsparameter sinken. Die weiter formulierte Hypothese der sekundären Hyperfibrinolyse würde, wie in der Einleitung (Kap. 1.5.5) erläutert, durch einen Anstieg des vWF:Ag und der D-Dimere bei höherem Grad der Leberinsuffizienz bestätigt werden. In diesem Zusammenhang wurden auch die Syntheseparameter CHE, Albumin und Quick sowie der Clearanceparameter Bilirubin bestimmt. Dabei gilt für alle folgenden Analysen: n (Child Pugh A) = 18, n (Child Pugh B) = 23, n (Child Pugh C) = 18. Die Analysen sämtlicher Parameter erfolgten mittels T-Test, abgesehen von Bilirubin, das mittels Mann- Withney Testung ausgewertet wurde.

3.2.2.1 Analyse systemisch venöser Blutproben

Die mit zunehmendem Child Pugh Stadium verbundene Verschlechterung der Lebersyntheseleistung soll durch die nachfolgend aufgeführten leberspezifischen Begleitparameter Albumin, Quick, CHE und Billirubin weiter veranschaulicht werden. Zwischen Patienten mit Child Pugh A und Child Pugh B Zirrhose fanden sich bei allen gemessenen Begleitparametern erniedrigte, bzw für Billirubin erhöhte Mittelwerte, die allerdings nur für Bilirubin signifikant waren (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich Begleitparameter bei Child Pugh A und B systemisch-venös

	Albumin	Quick	CHE	Billirubin
MW Child Pugh A	33,072	77,61	2958,41	0,9567
MW Child Pugh B	31,522	76,87	2553,14	1,5610
p-Wert	0,573	0,873	0,369	0,044

Der Vergleich von Patienten mit Child Pugh B und Child Pugh C Zirrhose zeigt ebenfalls für alle gemessenen Begleitparameter erniedrigte Mittelwerte bei Child Pugh C Patienten. Für den Quickwert ergab sich hier bei Child Pugh C gegenüber Child Pugh B Patienten ein signifikant niedriger Mittelwert (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Begleitparameter bei Child Pugh B und C systemisch-venös

	Albumin	Quick	CHE	Billirubin
MW Child Pugh B	31,522	76,87	2553,14	1,5610
MW Child Pugh C	24,522	63,83	1821,87	2,3050
p-Wert	0,058	0,016	0,125	0,145

Die Gegenüberstellung von Child Pugh A und Child Pugh C Patienten ergab für Albumin signifikant, für den Quickwert, CHE und Bilirubin hochsignifikant verschiedene Werte bei Child Pugh C Zirrhose (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich Begleitparameter bei Child Pugh A und C systemisch-venös

	Albumin	Quick	CHE	Billirubin
MW Child Pugh A	33,072	77,61	2958,41	0,9567
MW Child Pugh C	24,522	63,83	1821,87	2,3050
p-Wert	0,033	0,009	0,001	0,002

Im Folgenden wurden die gemessenen Hauptparameter abhängig von Child Pugh Stadium der Patienten betrachtet. Tabelle 11 zeigt, dass Child Pugh B- im Vergleich zu Child Pugh A- Patienten zwar tendenziell niedrigere Plasmaspiegel an leberabhängigen Gerinnungsparametern aufweisen, allerdings nicht signifikant. Ähnlich wie diese war auch Faktor XIII nur geringfügig erniedrigt.

Tabelle 11: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und B systemisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	59,4778	67,4111	54,3111	93,2500	233,3167	61,7889	54,7444	64,0611	62,6167	557,4444
MW Child Pugh B	52,5870	59,4043	53,1391	83,7130	274,7652	53,2174	47,1957	55,1130	53,0522	472,9139
p-Wert	0,207	0,210	0,849	0,550	0,173	0,119	0,235	0,081	0,102	0,381

Im Vergleich von Child Pugh B mit Child Pugh C Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede der gemessenen Parameter (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh B und C systemisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh B	52,5870	59,4043	53,1391	83,7130	274,7652	53,2174	47,1957	55,1130	53,0522	472,9139
MW Child Pugh C	44,6778	49,9444	37,8500	105,4889	316,6278	40,6889	43,0111	46,1706	49,1778	702,1111
p-Wert	0,181	0,280	0,062	0,137	0,417	0,073	0,372	0,093	0,522	0,125

Die vergleichende Analyse von Child Pugh A und C Patienten ergibt für alle Parameter, abgesehen von Faktor VIII und XIII, signifikante Unterschiede. So waren bei Child Pugh C Patienten die leberabhängigen Parameter Faktor II, ATIII und Protein C hochsignifikant und Faktor V, VII und TAFI signifikant erniedrigt. Faktor XIII erwies sich als nicht signifikant erniedrigt. D-Dimere und vWF:Ag waren dagegen im Stadium Child Pugh C signifikant erhöht. Faktor VIII zeigte sich relativ unverändert. Tabelle 13 gibt hierzu eine Übersicht:

Tabelle 13: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und C systemisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	59,4778	67,4111	54,3111	93,2500	233,3167	61,7889	54,7444	64,0611	62,6167	557,4444
MW Child Pugh C	44,6778	49,9444	37,8500	105,4889	316,6278	40,6889	43,0111	46,1706	49,1778	702,1111
p-Wert	0,008	0,013	0,021	0,417	0,041	0,004	0,087	0,001	0,040	0,044

Bei der Korrelation des Quickwertes mit den einzelnen Hauptparametern fanden sich für alle Parameter signifikante Korrelationen mit Ausnahme der Faktoren VIII und XIII (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelationen Quickwert und Hauptparameter

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	ProtC	FXIII
Quick	0,345/0,008	0,477/0,000	0,538/0,000	-0,074/0,576	-0,280/0,032	0,709/0,000	0,098/0,458

	ATIII	TAFI	D-Dimer
Quick	0,562/0,000	0,439/0,001	-0,479/0,000

n=54; jeweils r/p Wert nach Pearson bzw. Spearman's Rangkorrelation angegeben

3.2.2.2 Analyse lebervenöser Blutproben

Bei der Analyse der leber-venösen Blutproben von Child Pugh A und Child Pugh B Patienten zeichnen sich die bereits im systemischen Blut gefundenen Unterschiede deutlicher ab. Alle leberabhängigen Gerinnungsparameter waren bei Child Pugh B Zirrhotikern signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 15). Hochsignifikant niedrigere Werte konnten für den Faktor XIII gefunden werden. Faktor VII, VIII, vWF:Ag und D-Dimere divergierten zwischen beiden Stadien nur gering.

Tabelle 15: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und B hepatisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	62,3467	69,4133	53,4800	81,9467	245,3933	63,3533	58,3733	64,8467	64,2467	471,0000
MW Child Pugh B	49,7864	54,5000	50,9727	89,5545	267,0591	52,2773	42,8364	54,4636	51,7818	599,8636
p-Wert	0,018	0,017	0,602	0,666	0,423	0,046	0,005	0,050	0,037	0,340

Der Vergleich der Parameter zwischen Child Pugh B und Child Pugh C aus leber-venösem Blut erbrachte ähnliche Ergebnisse wie im systemisch-venösen Blut. Tabelle 16 zeigt, dass sämtliche leberabhängigen Faktoren tendenziell, aber nicht signifikant, niedriger gemessen wurden. Faktor VIII, XIII waren nahezu unverändert. D-Dimere und vWF:Ag waren nicht signifikant erhöht.

Tabelle 16: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh B und C hepatisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh B	49,7864	54,5000	50,9727	89,5545	267,0591	52,2773	42,8364	54,4636	51,7818	599,8636
MW Child Pugh C	43,0000	45,5556	36,5333	88,7222	313,2167	41,2944	42,3667	45,6588	48,8722	782,7778
p-Wert	0,148	0,337	0,037	0,985	0,328	0,123	0,882	0,092	0,672	0,094

Die Auswertung leber-venöser Proben von Child Pugh A und Child Pugh C Patienten spiegelt die Ergebnisse des systemisch-venösen Vergleichs wieder. Die in der Leber gebildeten Faktoren II, V, Protein C, und ATIII waren bei Child Pugh C Patienten hochsignifikant, Faktor VII und TAFI signifikant erniedrigt. Faktor XIII fand sich ebenfalls bei Child Pugh C Zirrhose signifikant erniedrigt. D-Dimere waren bei Child Pugh C Patienten signifikant erhöht. vWF:Ag hingegen war nur tendenziell erhöht, während Faktor VIII wiederum nahezu unverändert blieb. Eine Zusammenfassung bietet Tabelle 17.

Tabelle 17: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und C hepatisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	62,3467	69,4133	53,4800	81,9467	245,3933	63,3533	58,3733	64,8467	64,2467	471,0000
MW Child Pugh C	43,0000	45,5556	36,5333	88,7222	313,2167	41,2944	42,3667	45,6588	48,8722	782,7778
p-Wert	0,002	0,001	0,013	0,667	0,084	0,004	0,012	0,001	0,022	0,027

Bei der Korrelation des Quickwertes mit den einzelnen leber-venös bestimmten Faktoren, zeigte sich wiederum selbiges Bild wie im systemischen Blut. Sämtliche Faktoren korrelierten mit der Höhe des Quickwertes abgesehen von vWF:Ag und Faktor XIII (vergleiche Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelationen Quickwert und Hauptparameter

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	ProtC	FXIII
Quick	0,462/0,000	0,625/0,000	0,655/0,000	0,332/0,013	-0,217/0,112	0,723/0,000	0,116/0,399

	ATIII	TAFI	D-Dimer
Quick	0,521/0,000	0,456/0,000	-0,407/0,002

n=50; jeweils r/p Wert nach Pearson bzw. Spearman's Rangkorrelation angegeben

3.2.2.3 Analyse portalvenöser Blutproben

Der Vergleich von Child Pugh A mit Child Pugh B im Portalblut zeigte tendenziell niedrigere Werte der leberspezifischen Parameter Faktor II, V und ATIII für Child Pugh B Patienten. Nur geringe Unterschiede wurden für Faktor VII, FVIII, vWF:Ag, Protein C, TAFI und D-Dimere gefunden. Faktor XIII war deutlich, jedoch nicht signifikant verringert (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und B portal-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	58,9833	64,0500	51,4000	74,1278	226,9556	58,1389	56,2722	61,7111	59,6944	584,1111
MW Child Pugh B	50,2478	54,6217	49,7739	85,5478	260,0261	50,7348	45,5826	53,3217	51,0000	585,6522
p-Wert	0,064	0,071	0,757	0,264	0,209	0,127	0,054	0,079	0,101	0,657

Abgesehen von tendenziellen Unterschieden war keiner der Parameter bei Child Pugh B gegenüber Child Pugh C signifikant verändert (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh B und C portal

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh B	50,2478	54,6217	49,7739	85,5478	260,0261	50,7348	45,5826	53,3217	51,0000	585,6522
MW Child Pugh C	43,5056	46,4944	37,4556	92,0056	311,0889	39,6056	43,8167	45,8889	48,8333	754,4444
p-Wert	0,217	0,314	0,095	0,659	0,246	0,100	0,743	0,147	0,762	0,112

Wie bereits systemisch-venös, zeigten Child Pugh C Patienten portal-venös im Vergleich zu Child Pugh A Patienten signifikant niedrigere Werte für alle Parameter, abgesehen von Faktor VIII und D-Dimeren. Das vWF:Ag war bei Child Pugh C Zirrhose im portal-venösen Blut signifikant höher. TAFI und Faktor XIII erwiesen sich im Stadium Child Pugh C als deutlich, jedoch nicht signifikant niedriger. (siehe Tabelle 21)

Tabelle 21: Vergleich: Gerinnungsparameter bei Child Pugh A und C portal-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW Child Pugh A	58,9833	64,0500	51,4000	74,1278	226,9556	58,1389	56,2722	61,7111	59,6944	584,1111
MW Child Pugh C	43,5056	46,4944	37,4556	92,0056	311,0889	39,6056	43,8167	45,8889	48,8333	754,4444
p-Wert	0,004	0,001	0,036	0,153	0,018	0,005	0,061	0,002	0,055	0,226

Bei der Korrelation des Quickwertes mit den portal-venös ermittelten Plasmaspiegel der Faktoren fand sich Ähnliches wie im systemisch- und leber-venösen Blut. Sämtliche Parameter korrelierten mit der Höhe des Quickwertes mit Ausnahme von Faktor VIII und Faktor XIII (vgl. Tab 22). Somit korrelierten nahezu alle bestimmten Faktoren jeweils an allen drei Entnahmestellen mit dem Quickwert. Lediglich Faktor XIII stellte sich an allen Abnahmestellen als unabhängig dar.

Tabelle 22: Korrelationen aus Quickwert und portalvenösen Hauptparametern

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	ProtC	FXIII
Quick	0,398/0,002	0,570/0,000	0,576/0,000	0,025/0,852	-0,345/0,007	0,682/0,000	0,113/0,394

	ATIII	TAFI	D-Dimer
Quick	0,481/0,000	0,391/0,002	-0,412/0,001

n=54; jeweils r/p Wert nach Pearson bzw. Spearman's Rangkorrelation angegeben

3.2.2.4 Zusammenfassende Darstellung

Die Analyse der Syntheseparameter Albumin, Quick und CHE ergab im Stadium Child Pugh C signifikant erniedrigte Werte und für den Clearanceparameter Bilirubin signifikant erhöhte Werte gegenüber Child Pugh A.

Leberabhängige Gerinnungsfaktoren fanden sich entsprechend dem Grad der Leberschädigung in ihrer Plasmakonzentration vermindert. So ließen sich zwischen den Plasmaspiegeln der untersuchten Parameter von Child Pugh A- und B- bzw. B- und C-Patienten kaum signifikante Unterschiede feststellen. Beim Vergleich der Werte von Patienten im Stadium Child Pugh A mit denen im Stadium Child Pugh C waren bei letzteren die Faktoren II, V, VII, Protein C, ATIII und TAFI signifikant erniedrigt. Faktor XIII war an allen Entnahmestellen erniedrigt, jedoch nur im leber-venösen Blut signifikant. Der endothel- und thrombozytenabhängige Faktor VIII zeigte keinerlei Abhängigkeit vom Grad der Leberinsuffizienz. vWF:Ag als ebenfalls endothelabhängiger Faktor war hingegen bei fortgeschrittener Zirrhose erhöht: In systemisch- und portal-venösem Blut signifikant, in leber-venösem Blut annähernd signifikant. D-Dimere stiegen mit dem Grad der Leberschädigung an. Entsprechend war der Plasmaspiegel bei Patienten im Stadium Child Pugh C leber- und systemisch-venös signifikant erhöht, jedoch nicht portal-venös.

Auffällig ist ferner, dass alle von uns ermittelten leberabhängigen Faktoren, mit Ausnahme von Faktor XIII, an praktisch allen Entnahmeorten mit dem Quickwert korrelierten. Faktor VIII und vWF:Ag korrelierten fast vollständig an allen Entnahmeorten negativ mit dem Quickwert. Die D-Dimere korrelierten an allen Entnahmeorten negativ mit dem Quickwert. Faktor XIII erscheint somit weniger als andere ermittelte Faktoren von der Leberfunktion abzuhängen. Insgesamt zeigt damit die Patientengruppe mit fortgeschrittener Zirrhose eine deutlichere Einschränkung der Gerinnungsfunktion sowie Zeichen einer vermehrten Fibrinolyse.

3.2.3 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom portosystemischen Druckgradienten (PSDG) der Patienten

Entsprechend der Vorstellung, dass auch die Hämodynamik in der portalen Strombahn die Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren, -inhibitoren und Fibrinolyseparameter beeinflussen würde, erfolgten nachfolgende Analysen. Dabei sollte untersucht werden, ob Veränderungen abhängig von der Höhe des PSDG im Sinne einer aktivierten intravasalen Gerinnung und Fibrinolyse in der portalen Strombahn auftreten und ob mögliche Veränderungen auch leber-venös oder im systemischen Kreislauf festgestellt werden können. Hierzu wurden Gruppen mit hohem und niedrigem PSDG miteinander verglichen. Anschließend wurde untersucht, ob eine direkte Korrelation aus dem jeweiligen Plasmaspiegel der Haupt- und Nebenparameter und der Höhe des PSDG festzustellen ist.

3.2.3.1 Analyse systemisch-venöser Blutproben

Eingangs sollen die systemisch ermittelten Begleitparameter Albumin, Quick, CHE und Bilirubin in Abhängigkeit vom PSDG dargestellt werden. Tabelle 23 zeigt, dass bei Patienten mit hohem PSDG (≥ 20 mmHg) niedrigere Mittelwerte von Albumin, Quick und Fibrinogen bzw. höhere für Bilirubin gefunden wurden als bei Vorliegen eines niedrigen PSDG (< 20 mmHg). Dieser Unterschied war nur für den Quickwert signifikant. Die CHE hingegen war zwischen beiden Gruppen nur geringfügig verschieden. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Gruppe $\text{PSDG} \geq 20$ mmHg keinen nennenswert höheren Anteil an Patienten mit schlechterem Child Pugh Stadium beinhaltet als die Gruppe $\text{PSDG} < 20$ mmHg (siehe 3.1.1.2).

Tabelle 23: Vergleich: Begleitparameter bei hohen versus niedrigen PSDG systemisch-venös

	Albumin	Quick	CHE	Bilirubin	Fibrinogen
MW $\text{PSDG} < 20$	31,795	80,05	2355,00	1,3173	361,010
MW $\text{PSDG} \geq 20$	28,628	69,44	2601,88	1,5494	293,530
p-Wert	0,294	0,018	0,504	0,150	0,058

n($\text{PSDG} < 20$) = 21, n($\text{PSDG} \geq 20$) = 36, p aus T-Test bzw. Mann-Whitney für Bilirubin

Dabei konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des PSDG und den einzelnen Begleitparametern gefunden werden (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Übersicht: Korrelationen zwischen PSDG und Begleitparametern

	Albumin	Quick	CHE	Bilirubin	Fibrinogen
PSDG	-0,110/0,415	-0,234/0,080	0,001/0,994	0,111/0,413	-0,099/0,480

n=57, angegeben r/p entspr. Pearson bzw Spearman's Rangkorrelation für Bilirubin

Bei der Auswertung von Patienten mit hohem bzw. niedrigem portalen Hypertonus fanden sich im systemischen-venösen Blut für Faktor XIII signifikant niedrigere und für D- Dimere signifikant höhere Werte in der Gruppe „hoher PSDG“ im Vergleich zu

„niedriger PSDG“. Alle anderen Faktoren zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser Fragestellung. Lediglich Faktor VII, Protein C und TAFI waren im Mittel bei Vorliegen eines hohen PSDG leicht erniedrigt (vgl. Tab. 25).

Tabelle 25: Vergleich: systemisch-venöse Hauptparameter bei hohen versus niedrigen PSDG

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW PSDG<20	55,0048	62,0524	55,5381	83,0952	246,9524	60,1762	56,2238	58,8500	61,2381	423,9524
MW PSDG≥20	51,9972	58,1861	46,1000	100,4472	290,1194	48,5694	44,2667	54,5361	52,1528	663,1944
p-Wert	0,535	0,548	0,152	0,147	0,214	0,072	0,041	0,347	0,073	0,021

Bei der weiteren Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen PSDG und den Plasmaspiegeln der einzelnen Parameter fand sich keine Korrelation (vgl. Tab 26).

Tabelle 26: Korrelationen von PSDG und Hauptparametern

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII
PSDG	-0,087/0,522	-0,060/0,656	0,154/0,254	0,082/0,544	0,146/0,277	-0,234/0,080	-0,232/0,083

	ATIII	TAFI	D-Dimer
PSDG	-0,050/0,716	-0,185/0,169	0,158/0,239

n=57, angegeben r/p entspr. Pearson bzw Spearman`s Rangkorrelation

3.2.3.2 Analyse leber-venöser Blutproben

Anders als im systemisch-venösen Blut wurden im leber-venösen Blut in der Gruppe mit hohem portalen Hypertonus Faktor VII und TAFI signifikant niedriger gemessen als bei Vorliegen eines niedrigen PSDG. Alle anderen Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Tab. 27).

Tabelle 27: Vergleich: lebervenöse Hauptparameter bei hohen versus niedrigen PSDG

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW PSDG<20	53,6053	61,0263	55,0842	94,5211	244,2526	59,5684	51,7211	57,4263	61,6737	581,0526
MW PSDG≥20	50,7588	53,6265	43,4853	83,6647	293,1706	48,6382	45,1471	54,2879	51,1794	656,0000
p-Wert	0,533	0,257	0,044	0,397	0,149	0,100	0,242	0,504	0,042	0,642

Analog zum systemischen Blut erbrachte die weitere Analyse des leber-venösen Blutes keine Korrelation zwischen PSDG und den Hauptparametern.

Tabelle 28: Korrelationen von PSDG und Hauptparametern

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII
PSDG	-0,100/0,477	-0,068/0,629	-0,236/0,089	-0,070/0,620	0,184/0,187	-0,193/0,167	-0,088/0,530

	ATIII	TAFI	D-Dimer
PSDG	0,009/0,948	-0,200/0,150	-0,025/0,862

n=57, angegeben r/p entspr. Pearson bzw Spearman`s Rangkorrelation

3.2.3.3 Analyse portal-venöser Blutproben

Im portal-venösen Blut waren in der Gruppe „hoher PSDG“ das vWF:Ag und die D-Dimere signifikant erhöht. Faktor VII, XIII, Protein C und TAFI zeigten sich bei Vorliegen eines hohen PSDG im Mittel erniedrigt (vgl. Tab 29).

Tabelle 29: Vergleich: portal-venöse Hauptparameter bei hohen versus niedrigen PSDG

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW PSDG<20	53,6619	57,7952	53,5333	84,1095	226,7476	56,8048	54,6952	55,2143	58,581	484,0476
MW PSDG≥20	50,3583	54,5250	43,4750	84,7500	285,8444	46,6222	45,4083	53,8583	50,6917	739,8056
p-Wert	0,462	0,545	0,084	0,955	0,035	0,094	0,101	0,753	0,089	0,024

Die weitere Analyse ergab wiederum bei keinem der Parameter eine Korrelation mit dem PSDG (vgl. Tab 30).

Tabelle 30: Korrelationen von PSDG und Hauptparametern

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII
PSDG	-0,092/0,498	-0,036/0,792	-0,188/0,160	-0,020/0,883	0,207/0,123	-0,196/0,144	-0,209/0,119

	ATIII	TAFI	D-Dimer
PSDG	0,013/0,921	-0,146/0,279	0,227/0,089

n=57, angegeben r/p entspr. Pearson bzw Spearman`s Rangkorrelation

Somit konnten einzelne signifikante Unterschiede der Hauptparameter zwischen der Gruppe mit „hohen“ bzw. „niedrigem PSDG“ gefunden werden. Für keinen der Parameter konnten diese Unterschiede allerdings an verschiedenen Abnahmeorten gleichzeitig festgestellt werden. Bei hohem PSDG tendieren die Plasmaspiegel von Faktor VII, Faktor XIII und TAFI zu Erniedrigungen und D- Dimere zu Erhöhungen gegenüber Patienten mit niedrigem PSDG. Bei der weiteren Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Druck in der portalen Strombahn und der Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren konnte keine Korrelation zwischen den Hauptparametern und der Höhe des PSDG gefunden werden. Aus diesem Grund wurde auf eine weitere Analyse der Veränderungen im zeitlichen Verlauf nach TIPS Anlage in Protokoll 2 verzichtet.

3.2.4 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig von der An- bzw. Abwesenheit von Aszites

Basierend auf den in der Einleitung dargestellten Erläuterungen zur aktivierten intravasalen Gerinnung und Fibrinolyse (AICF) bei Leberzirrhose und der prokoagulatorischen Wirkung von Aszites erfolgten die nachfolgenden Analysen. Es sollte festgestellt werden, ob das Vorhandensein von Aszites mit einem verstärkten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bzw. einer Erhöhung der Fibrinolyseprodukte in Form der D- Dimere verbunden war. Entsprechend dem sonographischen Befund wurden hierzu eine Gruppe ohne Aszites (n=13) und eine mit Aszites (n=46) miteinander verglichen.

3.2.4.1. Auswertung systemisch-venöser Parameter

Im Vergleich zur Gruppe ohne Aszites waren im systemischen Blut bei Patienten mit Aszites Faktor II und ATIII signifikant sowie FXIII hochsignifikant erniedrigt und D- Dimere signifikant erhöht. Alle weiteren gemessenen Faktoren zeigten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von Aszites (vgl. Tab. 31).

Tabelle 31: Vergleich Hauptparameter in Abhängigkeit von Aszites

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW(kein Aszites)	61,3769	63,9538	52,1538	101,2923	237,2769	60,0692	60,5769	64,7000	60,4154	412,6153
MW(Aszites)	49,7043	57,5500	47,8934	90,9978	285,5217	49,7326	44,7304	52,5444	53,1978	612,7174
p-Wert	0,035	0,381	0,573	0,450	0,218	0,127	0,005	0,019	0,220	0,027

3.2.4.2 Auswertung leber-venöser Parameter

Im leber-venösen Blut zeigten sich in der Gruppe mit Aszites Faktor II, Faktor XIII und Antithrombin III hochsignifikant sowie Protein C und TAFI signifikant erniedrigt. Die D- Dimere waren bei Anwesenheit von Aszites signifikant erhöht. Alle anderen ermittelten Parameter waren bei Aszitespatienten lediglich tendenziell erniedrigt (vgl. Tab 32).

Tabelle 32: Vergleich Hauptparameter in Abhängigkeit von Aszites

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW(kein Aszites)	64,2455	63,4454	53,9000	79,3182	247,1636	62,7455	60,5545	67,600	63,8727	400,8182
MW(Aszites)	47,6773	53,6886	45,1886	89,1795	283,5295	48,9432	43,5114	51,2442	51,8182	680,5227
p-Wert	0,001	0,204	0,203	0,506	0,357	0,050	0,002	0,002	0,048	0,013

3.2.4.3 Auswertung portal-venöser Parameter

Ein ähnliches Bild war wiederum im portalvenösen Blut zu finden. In der Gruppe mit Aszites kam es zu einem hochsignifikant niedrigeren Plasmaspiegel an Faktor II, Faktor XIII und ATIII. D-Dimere waren dabei hochsignifikant erhöht. Die weiteren Parameter waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (vgl. Tab 33).

Tabelle 33: Vergleich Hauptparameter in Abhängigkeit von Aszites

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW(kein Aszites)	62,8923	61,2538	51,9154	84,6769	247,3538	57,9462	62,7385	64,2385	59,2770	409,6154
MW(Aszites)	47,4543	53,2565	44,9848	83,8522	270,6478	47,2391	44,2261	50,6109	51,2152	700,8478
p-Wert	0,002	0,194	0,300	0,943	0,512	0,086	0,001	0,005	0,131	0,002

3.2.4.4 Zusammenfassende Darstellung

Faktor XIII war bei Anwesenheit eines Aszites an allen Entnahmeorten hochsignifikant erniedrigt. Im Mittel lag er dabei stets <45%. Ebenso zeigten sich bei vorhandenem Aszites Faktor II und ATIII an allen Entnahmeorten signifikant, z.T. hochsignifikant erniedrigt. Die Anwesenheit von Aszites war zudem mit einer systemisch- und leber-venös signifikanten sowie portal-venös hochsignifikanten D-Dimer Erhöhung verbunden. Ferner wurde im leber-venösen Blut von Aszitespatienten für TAFI und Protein C ein signifikant niedrigerer Mittelwert bestimmt. Dabei konnten für alle weiteren Faktoren an allen Entnahmeorten bei Anwesenheit von Aszites tendenziell, jedoch nicht signifikant niedrigere Werte, sowie für das vWF:Ag erhöhte Werte gefunden werden.

Die nachfolgenden Grafiken sollen eine vergleichende Übersicht der am stärksten differierenden Parameter von Patienten in Abhängigkeit von der An/- Abwesenheit eines Aszites geben (vgl. Abbildungen 4-7).

Abbildung 4: Faktor XIII in Abhängigkeit von Aszites zum Zeitpunkt U0
Med. = Median, KI = Konfidenzintervall obere/untere Grenze

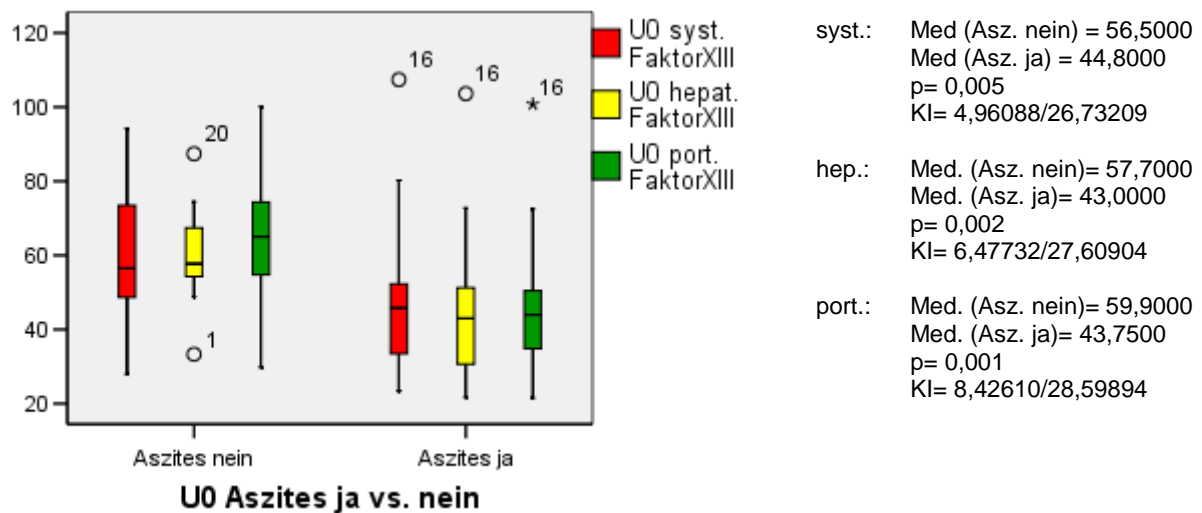


Abbildung 5: Faktor II in Abhängigkeit von Aszites zum Zeitpunkt U0

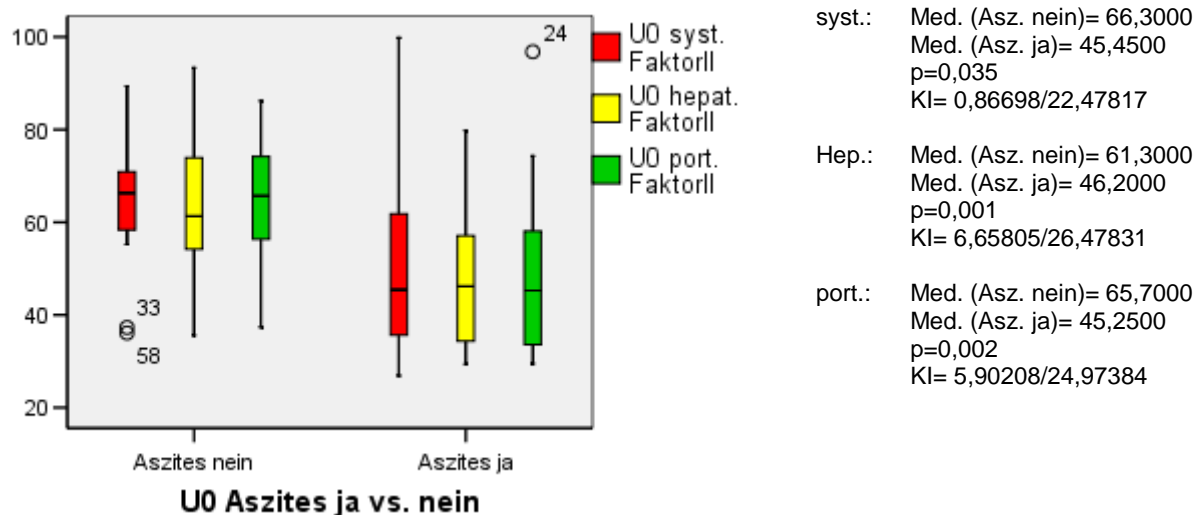


Abbildung 6: ATIII in Abhängigkeit von Aszites zum Zeitpunkt U0

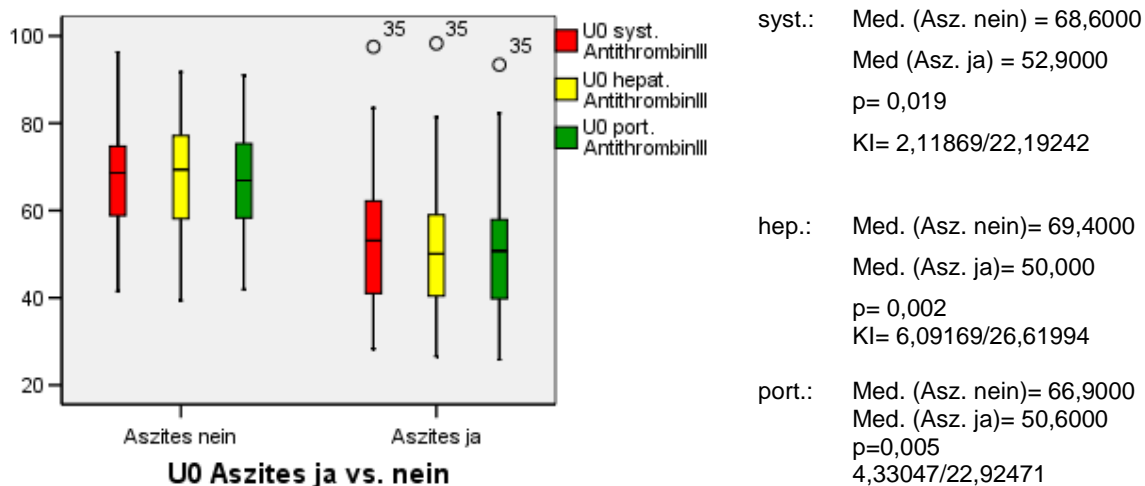
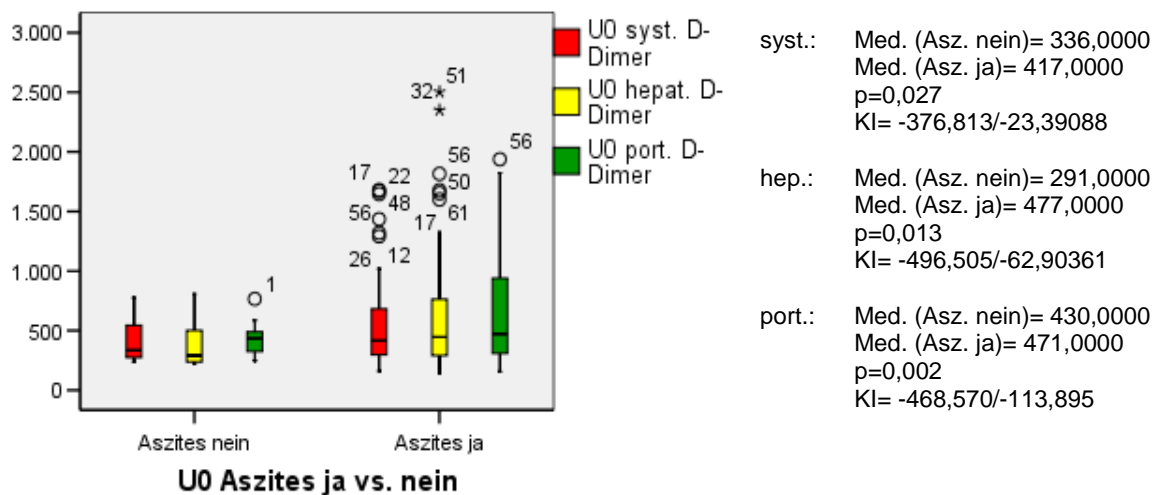


Abbildung 7: D-Dimere in Abhängigkeit von Aszites zum Zeitpunkt U0



3.3 Auswertungen nach Protokoll II: Schließende statistische Auswertungen im Verlauf von U0 zu U2

Es wurden Daten von 31 Patienten jeweils von U0 zu U2, also im zeitlichen Verlauf von TIPS Anlage bis zum Kontrolltermin mittels Subgruppenanalysen untersucht. Entsprechend den gebildeten Subgruppen wurden folgende drei Fragen gestellt: Kommt es im Verlauf zu Unterschieden der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren bei Patienten abhängig davon, ob

- Blut aus dem Vorhof, einer Lebervene oder der Portalvene entnommen wurde?
- eine Einschränkung der Leberfunktion graduiert nach Child Pugh A, B oder C bestand?
- initial ein sonographisch nachweisbarer Aszites vorhanden war oder nicht?

3.3.1 Analysen auf Unterschiede abhängig vom Entnahmeort der Proben

Zugrunde liegt die Fragestellung, ob Veränderungen der Plasmaspiegel der o.g. Gerinnungsfaktoren im zeitlichen Verlauf nach TIPS- Anlage an bestimmten Entnahmeorten auftreten oder nicht. Hierzu werden zusätzlich die Werte zum Zeitpunkt U1 angegeben. Damit soll differenzierbar sein, ob sich Veränderungen unmittelbar durch veränderte Hämodynamik nach TIPS Anlage im Sinne eines „Shuntings“ oder erst allmählich im Sinne einer veränderten metabolischen Situation zum Zeitpunkt U2 ergeben. Für den Vergleich von U0 zu U1 betrug n=59; bzgl. Veränderungen U0 zu U2 konnten n=30 Patienten ausgewertet werden.

3.3.1.1 Analyse systemisch-venöser Parameter

Im Vergleich von U0 zu U1 zeigten sich sämtliche Parameter im systemischen Blut, abgesehen von vWF:Ag und Faktor XIII, direkt nach TIPS- Anlage hochsignifikant verringert, bzw. die D- Dimere hochsignifikant erhöht (vgl. Tab 34).

Tabelle 34: Vergleich systemisch-venöser Parameter U0 zu U1

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	51,4259	58,0155	48,1897	91,4586	277,1203	51,2695	48,4271	54,4456	54,5932	560,2203
MW zu U1	48,0431	46,7034	43,4569	58,0293	262,2475	47,1729	49,761	52,5158	51,8763	727,3559
p-Wert	0,003	0,000	0,000	0,000	0,058	0,000	0,204	0,002	0,001	0,000

Im weiteren Verlauf zur Kontrolle nach einigen Monaten hingegen, war kein Parameter, außer Faktor XIII im Vergleich U0 zu U2 signifikant verändert. Dieser stieg hochsignifikant an. Die D- Dimere waren nicht signifikant abgesunken (vgl. Tab 35).

Tabelle 35: Vergleich systemisch-venöser Parameter U0 zu U2

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	54,1069	59,0759	49,0931	91,9000	262,2433	54,9267	50,4500	57,2800	54,6300	556,1379
MW zu U2	56,7655	58,5138	45,5621	86,3733	257,1367	54,1167	68,5000	57,4400	54,0300	383,4483
p-Wert	0,469	0,889	0,205	0,518	0,775	0,772	0,000	0,953	0,851	0,058

3.3.1.2 Analyse leber-venöser Parameter

Im Vergleich U0 zu U1 von leber-venösen Blut war ein hochsignifikanter Abfall für Faktor V, VIII, Protein C, ATIII und TAFI bzw. ein signifikanter Abfall für vWF:Ag zu finden. Die D- Dimere stiegen hochsignifikant an, während Faktor XIII, Faktor II und Faktor VII unverändert blieben (vgl. Tab 36).

Tabelle 36: Vergleich leber-venöser Parameter U0 zu U1

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	50,6125	55,1964	46,6679	86,7625	276,3375	51,3768	46,8000	54,1564	53,9839	618,3571
MW zu U1	48,9857	46,2482	44,7750	56,3221	263,1929	47,6268	47,8875	52,5236	52,1610	724,2143
p-Wert	0,168	0,000	0,107	0,000	0,023	0,000	0,254	0,002	0,009	0,000

Bis zum Zeitpunkt der Kontrolle U2 nach einigen Monaten veränderte sich gegenüber U0 einzig Faktor XIII hochsignifikant. Alle anderen bestimmten Parameter blieben unverändert (vgl. Tab 37).

Tab. 37: Vergleich leber-venöser Parameter U0 zu U2

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	55,2500	56,7536	48,5571	87,4821	278,6643	54,5821	50,2071	56,9107	55,4607	482,0714
MW zu U2	57,2143	59,0893	46,9357	95,1250	244,2857	53,6286	62,7429	55,8536	53,6000	552,0000
p-Wert	0,480	0,586	0,465	0,477	0,146	0,696	0,001	0,689	0,561	0,546

3.3.1.3 Analyse portal-venöser Parameter

Im portalen Blut waren direkt nach TIPS Anlage (U1) im Vergleich zu U0 ähnlich wie im systemischen Blut hochsignifikante Abfälle von Faktor II, V, VII, VIII und ATIII bzw. ein hochsignifikanter Anstieg der D- Dimere zu beobachten. Unverändert hingegen blieben Faktor XIII, vWF:Ag, TAFI und Protein C (vgl. Tab 38).

Tabelle 38: Vergleich portal-venöser Parameter U0 zu U1

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	49,9475	54,7356	46,3525	83,8119	267,3644	48,9424	48,5305	52,9271	52,8644	628,9492
MW zu U1	47,5034	46,2831	43,8610	57,2712	265,7593	47,8627	49,5169	51,6051	74,4356	716,8983
p-Wert	0,002	0,000	0,005	0,000	0,803	0,078	0,318	0,009	0,334	0,000

Bei der im zeitlichen Verlauf erfolgten Kontrolle (U2) war wiederum Faktor XIII hochsignifikant erhöht bzw. die D- Dimere hochsignifikant verringert. Hingegen waren die Plasmaspiegel sämtlicher anderer ermittelter Parameter zum Zeitpunkt U2 unverändert gegenüber U0 (vgl. Tab 39).

Tabelle 39: Vergleich portal-venöser Parameter U0 zu U2

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW zu U0	53,4800	57,1467	48,1567	83,6433	258,5900	51,8567	51,5667	56,2500	53,2200	633,1000
MW zu U2	57,6367	61,3567	46,0933	87,1467	244,6767	54,5000	68,1667	57,3433	53,3733	463,2903
p-Wert	0,141	0,253	0,354	0,592	0,482	0,306	0,000	0,669	0,959	0,009

3.3.1.4 Zusammenfassung der Veränderungen von U0 zu U1 bzw. U2

Es fällt ein generell gegensätzliches Verhalten von Faktor XIII gegenüber den anderen ermittelten Parametern auf. Unmittelbar nach Implantation des TIPS zum Zeitpunkt U1 war Faktor XIII im Gegensatz zu den weiteren Parametern an allen Entnahmeorten stets unverändert. Mittelfristig, im Laufe einiger Monate, kam es jedoch zum Zeitpunkt U2 an allen Entnahmenorten zu hochsignifikanten Anstiegen des Faktor XIII.

Für die D- Dimere konnte folgendes Bild festgestellt werden: Infolge der TIPS Implantation kam es zum Zeitpunkt U1 an allen Entnahmeorten zu hochsignifikanten Anstiegen des D- Dimer Plasmaspiegels. Zum Zeitpunkt U2 hingegen konnte im portal-venösen Blut dann ein hochsignifikanter Abfall gegenüber dem Ausgangswert zu U0 festgestellt werden. Dieser Abfall war im systemisch-venösen Blut annähernd signifikant, während der lebervenöse D- Dimer Plasmaspiegel im zeitlichen Verlauf zu U2 unverändert blieb.

Für das vWF:Ag wurden mit Ausnahme des Vergleichs von U0 zu U1 im lebervenösen Blut keine signifikanten Veränderungen von U0 zu U1 bzw. im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt U2 gefunden.

Bei der Betrachtung der direkt nach TIPS Implantation (U1) gemessenen Plasmaspiegel fanden sich im systemischen Blut hochsignifikant erniedrigte Werte für die Faktoren II, V, VII und VIII bzw. Protein C, ATIII und TAFI. Abgesehen von Faktor II und VIII traf dieses Bild auch für die Analyse leber-venöser Proben zu. Im portal-venösen Blut waren dann abgesehen von Protein C und TAFI wiederum die Faktoren II, V, VII und VIII sowie ATIII hochsignifikant zum Zeitpunkt U1 gegenüber U0 erniedrigt. Bei der Betrachtung der Plasmaspiegel dieser Parameter im mittelfristigen Verlauf zum Zeitpunkt U2 waren alle diese Parameter an allen drei Entnahmeorten hingegen unverändert. Zusammenfassend kam es somit zu einem generellen Abfall der Faktoren II, V, VII und VIII sowie Protein C, ATII und TAFI an nahezu allen drei Entnahmeorten unmittelbar nach TIPS Anlage. Alle diese Veränderungen bildeten sich im weiteren zeitlichen Verlauf jedoch wieder zurück.

Die Veränderungen im mittelfristigen Verlauf zum Zeitpunkt U2 sollen im Folgenden analog dem Vorgehen im Protokoll I durch weitere Subgruppenanalysen hinsichtlich Child Pugh Stadium, PSDG und Vorliegen von Aszites weiter auf mögliche Ursachen untersucht werden.

3.3.2 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten

In 3.2.2 wurde gezeigt, dass mit zunehmendem Stadium nach Child Pugh die Plasmaspiegel der gemessenen Lebersyntheseparameter sowie leberabhängige

Gerinnungsfaktoren sinken bzw. die D- Dimere ansteigen. Für die Faktoren XIII und VIII traf dies nur annähernd zu. Somit hatten unsere Patienten mit Stadium Child Pugh C bei Studieneingang eine deutlich schlechtere Gerinnungssituation mit vermehrter Fibrinolyse als Patienten mit einer Child Pugh A Zirrhose. Wir stellten daher in der folgenden Auswertung die Frage, ob Patientengruppen entsprechend ihrem Stadium nach Child Pugh unterschiedlich von einer TIPS Anlage profitieren. In diesem Sinne wurden 12 Patienten mit Child Pugh A-, 10 mit Child Pugh B- und 8 Patienten mit Child Pugh C Zirrhose ausgewertet.

3.3.2.1 Analyse der Parameter von Child Pugh A Patienten

Bei Child Pugh A Patienten kam es infolge der TIPS Implantation zu einem nicht signifikanten Anstieg der CHE, während hingegen Albumin nahezu konstant blieb. Bilirubin als Marker der hepatischen Clearance stieg hochsignifikant an. Der Quickwert als weiterer Marker der Lebersyntheseleistung fiel im Verlauf nach TIPS-Anlage signifikant ab.

Tabelle 40: Analyse systemisch-venöser Begleitparameter von U0 zu U2 bei Child Pugh A Patienten

	CHE	Albumin	Bilirubin	Quick
MW U0	2880,9100	35,3000	0,7908	78,5800
MW U2	3405,7500	36,3080	1,8375	69,7500
p-Wert	0,169	0,824	0,003	0,014

Sämtliche leberabhängigen Gerinnungsparameter zeigten im Verlauf nach TIPS-Anlage niedrigere Mittelwerte. Faktor VII und TAFI fielen signifikant bis zum Zeitpunkt U2 ab. Eine Ausnahme stellt hier wiederum Faktor XIII dar, der infolge der TIPS Implantation hochsignifikant anstieg.

Tabelle 41: Analyse der systemisch-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh A Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	58,6667	66,5000	65,4667	85,6417	218,8167	64,9000	57,0333	65,4750	59,0417	454,8333
MW U2	57,4833	60,1750	46,8667	78,6917	242,5583	58,4167	70,6917	59,5167	52,6667	305,0000
p-Wert	0,530	0,347	0,013	0,583	0,695	0,136	0,006	0,071	0,028	0,209

Ein ähnliches Bild war im leber-venösen Blut zu finden. Auch hier kam es zu generell erniedrigten Werten von leberabhängigen Gerinnungsparametern zum Zeitpunkt U2. Faktor VII nahm signifikant, AT III hochsignifikant ab. Lediglich Faktor XIII stieg nicht signifikant an.

Tabelle 42: Analyse der leber-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh A Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	62,7091	66,3636	53,4455	76,6909	242,7364	64,6545	58,7909	66,1636	60,9091	468,1818
MW U2	60,2636	63,8818	47,6182	84,4000	246,7455	59,9545	69,3273	58,1636	55,5636	545,1818
p-Wert	0,114	0,610	0,037	0,799	0,799	0,025	0,074	0,007	0,074	0,333

Im portalen Blut war diese Entwicklung weniger deutlich. Faktor II und V zeigten sich zum Zeitpunkt U2 im Vergleich zu U0 relativ unverändert, während hingegen alle weiteren leberabhängigen Gerinnungsparameter abfielen. Dieser Abfall war für Faktor VII signifikant.

Tabelle 43: Analyse der portal-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh A Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	60,2000	64,4750	53,7667	72,1750	218,6583	60,9667	59,9083	63,2583	56,9833	510,0833
MW U2	60,7667	66,0250	46,1667	81,4833	231,2750	59,0667	68,7083	59,7667	54,3000	550,0833
p-Wert	0,814	0,433	0,050	0,433	0,814	0,583	0,099	0,255	0,388	0,099

3.3.2.2 Analyse der Parameter von Child Pugh B Patienten

Bei Child Pugh B Patienten blieben die Syntheseparameter CHE und Albumin relativ unverändert. Das Bilirubin stieg im Mittel an, jedoch im Vergleich zu Child Pugh A Patienten nicht signifikant. Der Quickwert hingegen verzeichnete zum Zeitpunkt U2 einen signifikant erniedrigten Wert.

Tabelle 44: Analyse systemisch-venöser Begleitparameter von U0 zu U2 bei Child Pugh B Patienten

	CHE	Albumin	Bilirubin	Quick
MW U0	2820,10	29,9800	1,6010	75,20
MW U2	2689,71	32,8000	2,6889	65,22
p-Wert	0,249	0,575	0,123	0,017

Die Auswertung der systemisch-venösen Parameter zeigten sich bei Child Pugh B Patienten nach TIPS Anlage zum Zeitpunkt U2 nahezu unveränderte Werte. Lediglich Faktor XIII war zum Zeitpunkt U2 signifikant angestiegen.

Tabelle 45: Analyse der systemisch-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh B Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	52,7300	58,0200	48,4100	89,3600	315,6000	46,6800	46,4600	53,7000	48,3000	524,0000
MW U2	61,0545	62,0000	47,8818	94,6364	291,9636	51,4091	67,9273	58,3640	54,6545	446,5455
p-Wert	0,799	0,878	0,878	0,575	0,386	0,415	0,013	0,445	0,646	0,241

Auch im lebervenösen Blut gab es keine Veränderungen, abgesehen von Faktor XIII, der wiederum signifikant anstieg.

Tabelle 46: Analyse der leber-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh B Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	50,1200	53,3300	45,1400	98,1400	308,5900	45,4900	43,1500	52,0500	47,2900	506,2000
MW U2	59,2909	57,3364	45,2909	90,2364	270,2091	50,9455	60,8364	57,6364	52,7000	522,1818
p-Wert	0,086	0,508	0,878	0,575	0,386	0,202	0,022	0,515	0,594	0,878

Im Portalblut stiegen die leberabhängigen Gerinnungsparameter zum Zeitpunkt U2 hin leicht an. Dabei war erneut nur Faktor XIII signifikant verändert.

Tabelle 47: Analyse der portal-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh B Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	48,7500	54,4400	43,1300	88,1100	300,0800	43,6500	44,4200	52,4100	46,8500	687,4000
MW U2	60,3818	61,3818	46,5000	93,8091	284,6273	51,5818	67,9545	58,2818	53,0273	424,8182
p-Wert	0,114	0,386	0,445	0,508	0,508	0,114	0,005	0,445	0,799	0,169

3.3.2.3 Analyse der Parameter von Child Pugh C Patienten

Bei Child Pugh C Patienten kam es infolge der TIPS Anlage zu Anstiegen der Syntheseparameter CHE und Albumin, die jedoch nicht signifikant waren. Das Bilirubin und der Quickwert blieben unverändert zum Zeitpunkt U2.

Tabelle 48: Analyse systemisch-venöser Begleitparameter von U0 zu U2 bei Child Pugh C Patienten

	CHE	Albumin	Billirubin	Quick
MW U0	1683,14	18,3250	1,5938	69,00
MW U2	2131,50	31,8710	1,6443	67,86
p-Wert	0,138	0,128	0,352	0,735

Ähnlich wie bei Child Pugh B Patienten, blieben nach TIPS Anlage bei Child Pugh C Patienten leberabhängige Gerinnungsfaktoren nahezu konstant oder waren im Mittel leicht erhöht. Lediglich Faktor XIII verzeichnete hier wiederum einen signifikanten Anstieg.

Tabelle 49: Analyse der systemisch-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh C Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	51,4875	50,0375	44,4250	104,4625	260,6875	50,2750	45,5625	49,7500	55,9250	710,0000
MW U2	50,6714	50,1286	41,3857	87,3750	240,7375	52,1500	63,6500	53,8625	57,8750	421,5714
p-Wert	0,866	0,735	0,499	0,674	0,779	0,575	0,025	0,575	0,779	0,237

Im leber-venösen Blut waren zum Zeitpunkt U2 wiederum in der Leber synthetisierte Gerinnungsfaktoren im Mittel leicht erhöht, jedoch keiner davon signifikant.

Tabelle 50: Analyse der leber-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh C Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	49,5375	48,3375	44,5250	83,6500	268,3625	51,7125	47,3875	50,4250	57,0125	613,0000
MW U2	51,1500	55,3750	49,1500	112,6250	214,9750	53,6750	56,9875	53,5125	55,8625	536,1250
p-Wert	0,575	0,401	0,263	0,069	0,161	0,401	0,123	0,484	0,779	0,779

Im Portalblut blieben die Werte von leberabhängigen Gerinnungsparametern ebenso unverändert bis leicht erhöht. Faktor XIII war wiederum signifikant angestiegen.

Tabelle 51: Analyse der portal-venösen Parameter von U0 zu U2 bei Child Pugh C Patienten

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	49,3125	49,5375	46,0250	95,2625	266,6250	48,4500	47,9875	50,5375	55,5375	749,7500
MW U2	50,2125	53,3750	45,9625	87,5000	219,0000	52,0250	65,5000	53,2000	54,6000	386,0000
p-Wert	1,000	0,401	0,889	0,674	0,208	0,401	0,050	0,401	0,674	0,093

3.3.2.4 Zusammenfassende Darstellung

Bei der vergleichenden Betrachtung fällt auf, dass bei Child Pugh B und C Patienten nach TIPS Anlage leberabhängige Gerinnungsfaktoren sich im Mittel unverändert oder leicht ansteigend zeigen, während diese bei Child Pugh A Patienten hingegen eher abfielen. Für den Faktor VII waren an allen drei Entnahmeorten bei Child Pugh A Patienten zum Zeitpunkt U2 signifikant erniedrigte Werte feststellbar. TAFI war in diesem Zusammenhang systemisch-venös und AT III leber-venös signifikant erniedrigt. Für die nicht leberabhängigen Parameter Faktor VIII, vWF:Ag und D-Dimer ließen sich hierbei keine eindeutigen Tendenzen feststellen. Die Syntheseparameter CHE und Albumin stiegen von prä- zu post- TIPS bei Child Pugh A und Child Pugh C Patienten im Mittel an. Jedoch fanden sich nach TIPS- Anlage bei Child Pugh A Patienten hochsignifikant höhere Bilirubinwerte als vor Anlage. Bei Child Pugh B Patienten war dieser Anstieg nicht mehr signifikant, während es bei Child Pugh C Patienten zu keiner Erhöhung der Bilirubinkonzentration infolge der TIPS Implantation kam. Umgekehrt verhielt sich der Quickwert. Während es bei Child

Pugh A Patienten zu einem signifikanten Abfall dieses Parameters kam, blieb der Quickwert bei Child Pugh C Patienten unverändert.

3.3.3 Analysen auf Unterschiede der Parameter abhängig von An- bzw. Abwesenheit von Aszites

In 3.2.4 stellten wir fest, dass in Abhängigkeit von vorhandenem Aszites zahlreiche Parameter signifikant erniedrigt waren. Faktor II, XIII und AT III waren hierbei an allen Entnahmeorten im Vergleich zu Patienten ohne Aszites signifikant erniedrigt und D-Dimere signifikant erhöht. Im Folgenden wird die Frage gestellt, ob eine TIPS Anlage und damit die Beseitigung des Aszites zu einem signifikanten Anstieg dieser Parameter zum Zeitpunkt U2 führt. Hierzu wurde eine Gruppe von Patienten, die zum Zeitpunkt U0 keinen Aszites hatte (n=9) mit einer Gruppe mit Aszites zum Zeitpunkt U0 (n=21) verglichen.

3.3.3.1 Analyse von Patienten ohne Aszites

Im systemisch-venösen Blut fand sich einige Monate nach TIPS Anlage (U2) Faktor XIII signifikant erhöht sowie TAFI signifikant verringert. Alle anderen Parameter blieben unverändert.

Tabelle 52: Analyse von Patienten ohne Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 systemisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	63,2333	61,6778	55,6556	96,0111	239,8444	63,6778	59,0222	68,0556	64,7333	415,3333
MW U2	61,6111	60,0333	50,0556	80,6333	267,3000	57,9333	69,9778	63,0556	57,4000	343,4444
p-Wert	0,374	0,767	0,214	0,441	0,859	0,214	0,028	0,214	0,028	0,515

Im leber-venösen Blut gab es bei Patienten ohne Aszites zum Zeitpunkt U2 keine Unterschiede in den Plasmaspiegeln der ermittelten Parameter verglichen mit U0.

Tabelle 53: Analyse von Patienten ohne Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 hepatisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	66,2556	62,5889	54,8778	85,5667	256,6556	64,6000	58,3778	68,5111	66,1333	429,8889
MW U2	66,2556	65,2000	49,9889	90,6444	258,9778	60,3889	64,9111	61,3333	59,7000	655,7778
p-Wert	0,906	0,553	0,374	0,678	0,767	0,477	0,260	0,086	0,213	0,260

Ebenso konnten auch im Portalblut keine Unterschiede zwischen den prä- (U0) und post- (U2) TIPS- Werten von Patienten ohne Aszites festgestellt werden.

Tabelle 54: Analyse von Patienten ohne Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 portal-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	66,6000	64,2222	56,4333	90,0667	257,4000	61,8556	62,9111	68,1000	64,9222	460,8889
MW U2	66,5667	65,6556	49,2889	90,9556	259,8667	59,2556	66,9556	62,3000	59,1556	661,8889
p-Wert	0,953	0,767	0,314	0,594	0,859	0,767	0,441	0,259	0,110	0,214

3.3.3.2 Analyse von Patienten mit Aszites

Infolge der TIPS Anlage kam es zum Zeitpunkt U2 zu einem hochsignifikanten Anstieg von Faktor XIII im systemisch-venösen Blut. Die D-Dimere sanken im Vergleich zu U0 deutlich, jedoch nicht signifikant ab. Alle weiteren Parameter zeigten sich im Verlauf unverändert.

Tabelle 55: Analyse von Patienten mit Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 systemisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	51,1476	58,2571	48,3905	90,1381	271,8429	51,1762	46,7762	52,6619	50,3000	601,9048
MW U2	54,5850	57,8300	43,5400	88,8333	252,7810	52,4810	67,8667	55,0333	52,5857	401,4500
p-Wert	0,654	0,823	0,494	0,768	0,414	0,808	0,000	0,614	0,741	0,062

Im leber-venösen Blut zeigte sich ein nahezu identisches Bild. Faktor XIII verzeichnete einen hochsignifikanten Anstieg von U0 zu U2, während alle weiteren Parameter unverändert waren.

Tabelle 56: Analyse von Patienten mit Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 hepatisch-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	49,5500	54,3350	45,0800	86,2050	279,6500	49,9200	46,5950	51,7550	50,1900	572,2500
MW U2	53,3800	57,5100	45,9300	97,2300	238,0850	52,5550	62,8100	54,4000	51,6300	485,8500
p-Wert	0,695	0,717	0,952	0,355	0,064	0,825	0,002	0,811	0,948	0,809

Auch in der portalen Strombahn stieg Faktor XIII hochsignifikant nach TIPS- Anlage an. Die D- Dimere sanken im Vergleich zu U0 signifikant ab. Wiederum fanden sich alle anderen ermittelten Parameter unverändert.

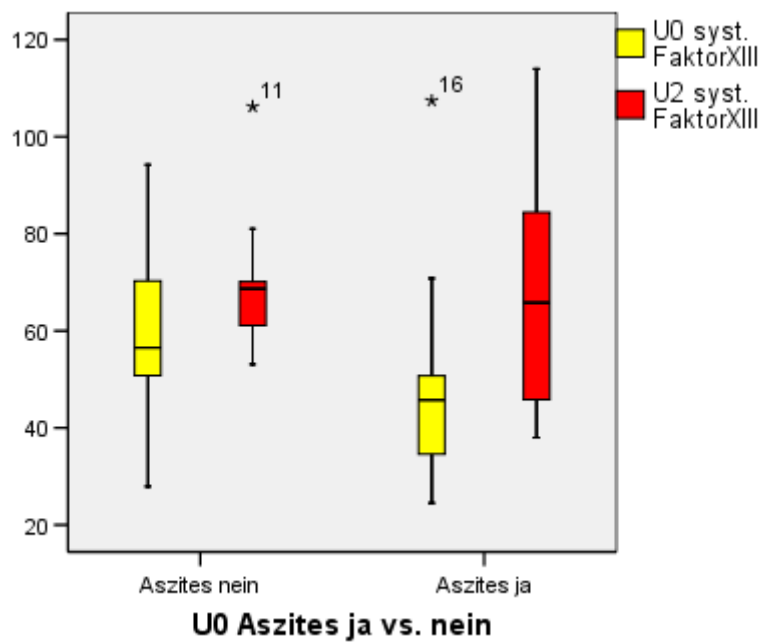
Tabelle 57: Analyse von Patienten mit Aszites zum Zeitpunkt U0 gegenüber U2 portal-venös

	FII	FV	FVII	FVIII	vWF:Ag	Prot C	FXIII	ATIII	TAFI	D-Dimer
MW U0	47,8571	53,9429	44,6095	80,8905	259,1000	47,5714	46,7048	51,1714	48,2048	706,9048
MW U2	53,8095	59,5143	44,7238	85,5143	238,1667	52,4619	68,6857	55,2190	50,8952	381,0476
p-Wert	0,244	0,181	0,702	0,614	0,154	0,154	0,000	0,274	0,590	0,021

3.3.3.3 Zusammenfassende Darstellung der einzelnen Parameter im Verlauf von U0 zu U2 in Abhängigkeit vom Bestehen eines Aszites

Abgesehen von Faktor XIII, TAFI und den D- Dimeren zeigten alle weiteren Parameter keine Unterschiede im Vergleich vor und nach TIPS- Anlage, unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt U0 Aszites vorlag oder nicht. Der TAFI war allerdings nur bei Patienten ohne Aszites im systemisch-venösen Blut im Verlauf nach TIPS- Anlage signifikant gesunken, während diese Entwicklung an den anderen Entnahmeorten nicht zu finden war. Die D- Dimere sanken nach TIPS- Anlage bei Patienten mit Aszites im Portalblut signifikant und im systemisch-venösen Blut mit $p=0,062$ annähernd signifikant. Herausragend war vor allen Dingen die Entwicklung des Faktor XIII. Bei Patienten ohne Aszites zum Zeitpunkt U0 konnte nur im systemischen Blut ein signifikanter Anstieg zum Zeitpunkt U2 festgestellt werden. An den anderen Entnahmeorten blieb er unverändert. Hingegen stieg Faktor XIII bei Patienten mit initialem Aszites an allen Entnahmeorten hochsignifikant nach TIPS Anlage an. Die nachfolgenden Abbildungen (8- 10) sollen diese Entwicklung nochmals verdeutlichen. (Die Auswertungen erfolgten mittels Wilcoxon Ranganalyse)

Abbildung 8: FXIII systemisch-venös U0 zu U2 abhängig Aszites



Patienten ohne Aszites:

Med. (U0) =56,5000

Med. (U2) =68,7000

p=0,028

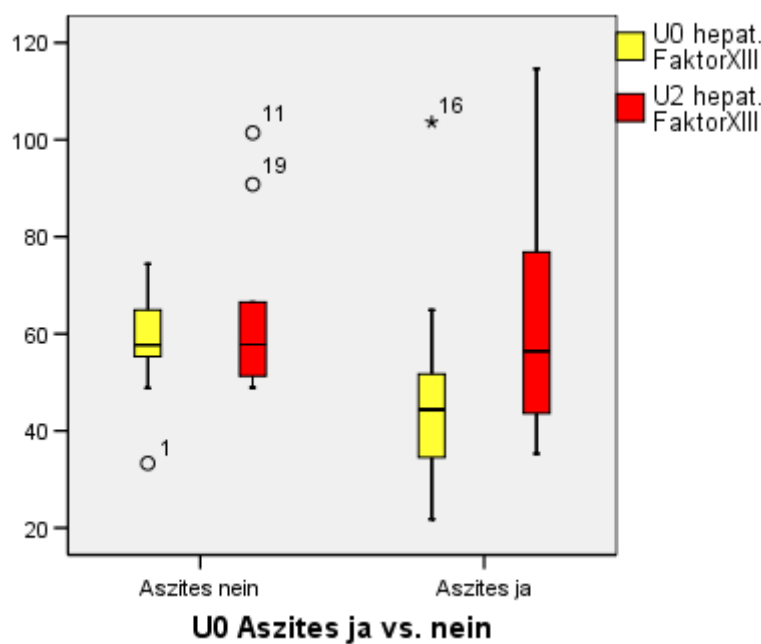
Patienten mit Aszites

Med. (U0) =44,8000

Med. (U2) =65,8000

p=0,000

Abbildung 9: FXIII leber-venös U0 zu U2 abhängig Aszites



Patienten ohne Aszites:

Med. (U0) = 57,7000

Med. (U2) = 58,8000

p= 0,260

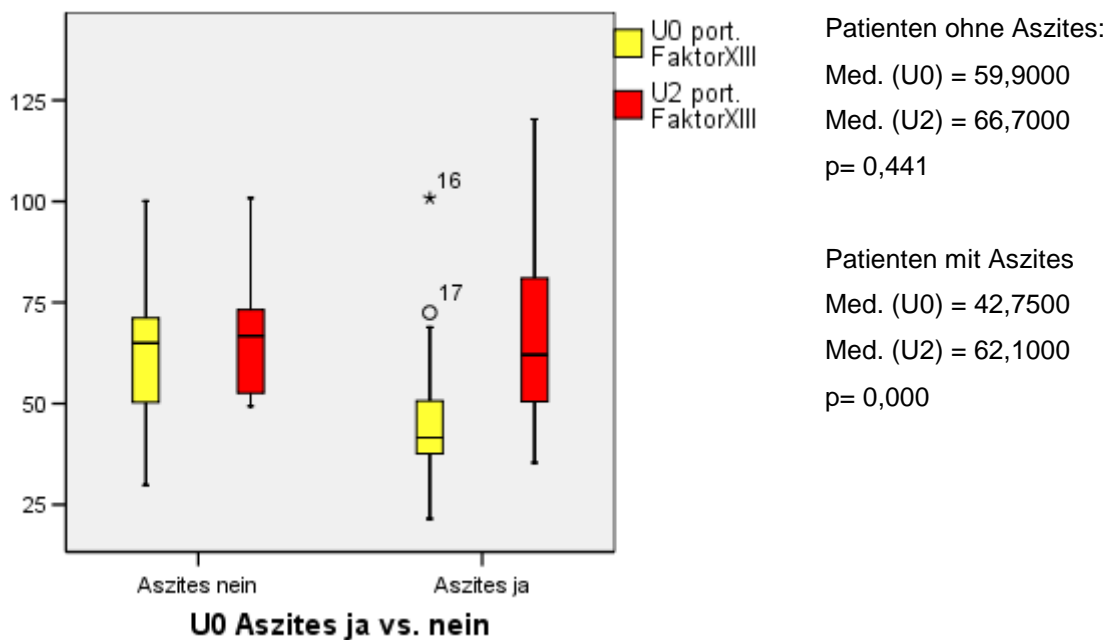
Patienten mit Aszites

Med. (U0) = 43,0000

Med. (U2) = 58,3000

p= 0,002

Abbildung 10: FXIII portal-venös U0 zu U2 abhängig Aszites



4. Diskussion

4.1 Auswertungen nach Protokoll 1

Frage 1:

Ein portaler Hypertonus bewirkt erhöhte Scherkräfte mit daraus resultierender verstärkter Endothelaktivierung in der portalen Strombahn. Rezirkulierender Aszites und Endotoxinämie betreffen ebenfalls dominant das Portalsystem. Gemäß der Literatur besteht portal ein prothrombotischer Zustand mit verstärkter Gerinnungsaktivierung. Diesen Überlegungen zufolge formulierten wir die Frage: Finden sich im Portalblut verstärkte Zeichen einer aktivierten Gerinnung und Fibrinolyse im Vergleich zur systemisch- und leber-venösen Lokalisation?

Bei der vergleichenden Analyse von portal-venösem mit systemisch-venösem Blut finden sich portal-venös signifikant niedrigere Werte der Faktoren VII, ATIII und TAFI bzw. hochsignifikant niedrigere Werte für Protein C. Nicht signifikant verringert war Faktor VII, während die D- Dimere annähernd signifikant erhöht waren. Dabei zeigen sich alle genannten Parameter mit einem Prozentwert von 50% ($\pm 5\%$) gegenüber der Norm deutlich erniedrigt. Dasselbe gilt für den Faktor II, der allerdings keine Unterschiede zum systemisch-venösen Plasmaspiegel aufwies. Diese Daten sprechen somit für eine verstärkte Gerinnungsaktivierung mit sekundärer Fibrinolyse im Sinne einer AICF, die im Portalsystem gegenüber der systemischen Zirkulation stärker ausgeprägt ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Violi et. al. Sie zeigen, als eine der wenigen Studien bisher, portal-venös erhöhte Plasmaspiegel für die D- Dimere und das F1+2 bei gleichzeitig erhöhtem Endotoxinplasmaspiegel. Diese Endotoxine sind den Autoren zufolge die Ursache für die verstärkte Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung (104). Fisher et. al veröffentlichten 2000 eine Studie, in der sie die Plasmaspiegel an ATIII, Protein S und C, sowie die PT und aPTT in systemisch-

venösem, leber-venösem und Milzvenenblut untersuchten. Das Kollektiv bestand aus Patienten mit einer extrahepatischen Portalvenenthrombose (EPVT) ohne Vorliegen einer Zirrhose bzw. einer nicht zirrhotischen portalen Hypertension (NCPH). Als Vergleichskollektiv wurden Patienten mit Leberzirrhose untersucht, wobei von diesen nur eine systemisch- und lebervenöse, jedoch keine portal-venöse Blutprobe entnommen wurde. Dabei stellten Fisher et. al deutlich erniedrigte ATIII, Protein S und C Plasmaspiegel bei EPVT und NCPH fest. Ferner bestand eine signifikante negative Korrelation für ATIII und Protein C mit der PT und der aPTT, welche beide als verlängert gemessen wurden. Im Falle einer verlängerten PT wurden auch erniedrigte Faktor VII- bei normwertigen Faktor II Plasmaspiegeln gemessen. Es konnten jedoch bei EPVT und NCPH keine signifikanten Unterschiede für ATIII, Protein C und S in systemisch-venösem Blut einerseits und leber-venösem bzw. Milzvenenblut andererseits gezeigt werden. Jedoch wurden tendenziell niedrigere leber-venöse als systemisch-venöse Plasmaspiegel der antikoagulatorischen Faktoren gemessen. Gemäß den Autoren kommt es initial entweder durch Entzündung oder zugrunde liegender hereditärer thrombotischer Diathese zu einer Portalvenenthrombose mit zweierlei Folgen: Zum einen resultiert ein verminderter portaler Fluss mit Leberatrophy und einhergehender reduzierter Syntheseleistung. Zum anderen kommt es zur Ausbildung eines portalen Hypertonus mit verstärkter Gerinnungsaktivierung und Faktorenverbrauch. Die Ursache für die erniedrigten AT III-, Protein S- und C- Plasmaspiegel scheint somit sekundär in einem erhöhten Verbrauch, der von der portalen Strombahn ausgeht, zu liegen (119). Hierbei bleibt anzumerken, dass die Anzahl der untersuchten Proben von leber-venösem Blut mit n=4 und Milzvenenblut mit n=3 Patienten äußerst gering ist. Auch lassen die Daten nur entfernt Schlussfolgerungen zu, da das Milzvenenblut nur von Probanden ohne Bestehen einer Zirrhose analysiert wurde. Pathophysiologisch ähnlich zu unserer Studie ist allerdings der resultierende Zustand des portalen Hypertonus. Eine Untersuchung von Grossi et. al analysierte vergleichend systemisch- und portal-venöses Blut bei 61 Patienten. Darunter waren 55 mit Zirrhose und therapierefraktärem Aszites bzw. Varizenblutung, bei denen eine operativer portosystemischer Shunt angelegt werden sollte sowie 6 lebergesunde Patienten mit chronischer Cholezystitis, bei denen eine Cholezystektomie durchgeführt wurde. Dabei konnten keinerlei Unterschiede zwischen systemisch- und portal-venösen Plasmaspiegeln der Gerinnungsparameter (Quick, Fibrinogen, Faktor V und VII) sowohl bei Zirrhosepatienten, als auch bei Lebergesunden festgestellt werden. Bei einem Teil der Zirrhosepatienten wurde jedoch eine portal erhöhte spontane fibrinolytische Aktivität gemessen (120).

Somit stehen unsere Daten zur portal-venösen Gerinnungssituation bei portalem Hypertonus weitgehend im Einklang mit den Ergebnissen von Violi et. al, Fisher et. al und Grossi et. al. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Kunihiro et. al. Sie analysierten Blutproben aus systemisch-venösem Blut und Portalvenenblut, das mittels sonographisch gesteuerter Punktion gewonnen wurden. Das Kollektiv bestand aus 20 Patienten mit Leberzirrhose und gesichertem hepatozellulärem Karzinom, wodurch sich die Studie von unserer unterscheidet. Auch sie stellten eine verstärkte Fibrinolyseaktivierung mit erhöhten t-PA- und PAI- t-PA Komplex- Plasmaspiegel fest. Fibrinogen und die Fibrinabbauprodukte waren hingegen normwertig. Es konnten zudem keinerlei Unterschiede der ermittelten Parameter zwischen portal-venösem gegenüber systemisch-venösem Blut festgestellt werden (121). Diese Ergebnisse stehen somit im Kontrast zu den vorher genannten Studien und auch unseren Daten. Weitere Erkenntnisse bringt die Betrachtung der prokoagulatorisch wirkenden Faktoren VIII und vWF, deren Freisetzung gleichzeitig als Marker für eine

Endothelzellaktivierung betrachtet wird (109). Der Faktor VIII Plasmaspiegel war unseren Daten nach an allen Entnahmeorten annähernd normwertig und war portal-venös gegenüber dem System nicht signifikant erniedrigt. Dies galt auch für das vWF:Ag, das jedoch an beiden Entnahmeorten deutlich gegenüber der Norm erhöhte Werte zeigte. Diese Daten sind konsistent mit denen anderer oben genannter Studien. So führten Alborno et. al den erhöhten vWF:Ag Plasmaspiegel auf eine vermehrte Endothelaktivierung infolge portaler Endotoxinämie einerseits und die erhöhten endothelialen Scherkräfte im Splanchnikusgebiet andererseits zurück (109). Diese erhöhten vWF:Ag Plasmaspiegel, zusammen mit dem trotz AICF immer noch normwertigen Faktor VIII Plasmaspiegel stehen auch im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher weiterer Studien (62, 67, 76). Somit sprechen unsere Daten, wie auch die bisherige Literatur für eine portal verstärkte Endothel- und Gerinnungsaktivierung. Allerdings können unsere Daten dies nicht endgültig beweisen, da der vWF:Ag Plasmaspiegel keine portal-venös höheren Werte gegenüber der systemischen Zirkulation zeigte.

Die vergleichende Analyse der leber-venösen und systemisch-venösen Blutproben erbringt keinerlei signifikante Unterschiede. Es zeigen sich im Mittel leber-venös geringfügig erniedrigte Plasmaspiegel für Faktor II, V, VII, XIII und TAFI. Fisher et. al zeigen dazu in ihrer Studie tendenziell, jedoch ebenfalls nicht signifikant, niedrigere Werte für ATIII, Protein C und S in leber-venösem verglichen mit systemisch-venösem Blut bei extrahepatischer nicht zirrhotischer Portalvenenobstruktion. In der Kontrollgruppe mit Zirrhosepatienten finden sich dabei allerdings signifikant niedrigere leber-venöse Plasmaspiegel an ATIII, Protein S und C (119). Diesen Daten zufolge ist eine Aussage über den Einfluss der Lebersynthese auf die Plasmaspiegel der Gerinnungsparameter schwierig. So könnte eine reduzierte Lebersynthese, infolge Zirrhose bzw. verminderter Leberperfusion bei EPVT, für die bei Fisher et. al beschriebenen erniedrigten posthepatischen Plasmaspiegel von AT III, Protein C und S verantwortlich sein. Jedoch ist die Leber gerade für diese Parameter der einzige Syntheseort. Somit dürften bei verringerter Lebersynthese die Plasmaspiegel im peripheren systemisch-venösen Blut nicht höher als im leber-venösen Blut sein. Zudem sind diese Veränderungen für weitere leberabhängige Faktoren in unseren Daten nicht reproduzierbar. Bei der Erklärung dieser Daten ist auch ein Angleichen von portal- und systemisch-venösen Konzentrationen über das, gegenüber dem Lebergesunden, deutlich gesteigerte Shuntvolumen über Kollateralgefäße zu beachten. Dadurch könnte es im Vergleich zum Lebergesunden zum vermehrten Ausgleich von portal- und systemisch-venösen Plasmaspiegeln kommen (119). Gegenüber der systemischen Zirkulation erniedrigte leber-venöse Plasmaspiegel wären nur durch eine insuffiziente Kompensation durch Lebersynthese, von zuvor portal verstärkt verbrauchten Gerinnungsfaktoren zu erklären. Unsere Daten zeigen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Plasmaspiegeln der leber- und systemisch-venösen Gerinnungsparameter. Somit bleibt letztlich in diesem Zusammenhang der Einfluss der Leber durch Synthese und Clearance der Gerinnungsfaktoren fraglich. Ferner wäre hierzu für quantitative Aussagen zusätzlich die Kenntnis der Plasmaspiegel der einzelnen Faktoren in der Arteria hepatica notwendig. Dazu wurden allerdings in unserer Studie aus ethnischen Gründen keine Daten erhoben.

Einen weiteren Hinweis auf den Einfluss der Leber auf die Verfügbarkeit der untersuchten Gerinnungsfaktoren im Plasma könnte in diesem Zusammenhang die Auswertung von portal-venösem gegenüber leber-venösem Blut geben. Unsere Daten zeigen an beiden Entnahmeorten wiederum deutlich gegenüber der Norm erniedrigte Werte für sämtliche Gerinnungsparameter, abgesehen von vWF:Ag, das

gegenüber der Norm erhöht war und Faktor VIII, der annähernd normwertig blieb. Das Protein C und das vWF:Ag wiesen dabei portal-venös gegenüber leber-venös signifikant niedrigere Plasmaspiegel auf. Die von Albornoz et. al postulierte, verstärkt portale Endothelaktivierung mit Freisetzung von vWF:Ag (109), lässt sich somit nicht eindeutig bestätigen. Auch der hochsignifikante Unterschied für das Protein C lässt sich nur ungenügend durch vermehrten Verbrauch in der portalen Strombahn erklären, da sich ansonsten auch weitere Faktoren portal-venös erniedrigt finden müssten.

Insgesamt zeigen die absoluten Daten unserer Studie eine ähnliche Tendenz zu der bisher bekannten Literatur. Viele Gerinnungsfaktoren waren an allen 3 Entnahmeorten gegenüber der Norm deutlich erniedrigt, das vWF:Ag als prokoagulatorischer Faktor hingegen deutlich erhöht. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmestellen waren jedoch absolut gesehen gering. Der von Violi et. al postulierte prothrombotische Zustand mit vorwiegend portalvenöser Ausprägung bestätigt sich zwar in unseren Daten, kann jedoch nicht konsistent für alle Faktoren bestätigt werden. Dabei war die Fallzahl von Violi et. al mit n=11 zudem gering. Ferner ist die Datenlage zu portal-venösen Blutanalysen der Gerinnung äußerst limitiert und ein Vergleich mit gesunden Probanden aus ethischen Gründen kaum möglich. Es gibt vereinzelte ältere Studien, bei denen im Rahmen einer Cholezystektomie Portalvenenblut entnommen wurde. Jedoch war deren Fallzahl äußerst gering. Eine eindeutige Aussage ist daher nicht möglich.

Frage 2:

Wie oben dargestellt, sind in der Leber synthetisierte Gerinnungsfaktoren bei Zirrhose abhängig vom Grad der Leberschädigung vermindert, andere Parameter dagegen erhöht. Finden sich also Unterschiede der einzelnen Gerinnungsparameter abhängig vom Grad der Leberschädigung, quantifiziert mittels Child Pugh Klasse?

Die Bestimmung der Parameter CHE, Albumin und Quick bzw. Bilirubin zeigen erwartungsgemäß eine fallende Synthese und Entgiftungsleistung mit steigendem Child Pugh Stadium. Damit sind unsere Daten äquivalent zu der gängigen Lehrbuchmeinung (122).

Die Analyse der Hauptparameter zwischen den einzelnen Child Pugh Stadien erbringt für alle Entnahmeorte fallende Werte der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren mit steigendem Child Pugh Stadium der Patienten. Dabei waren zwischen den Plasmaspiegeln der Child Pugh A- und B- bzw. B- und C-Patienten kaum signifikante Unterschiede festzustellen. Beim Vergleich von Child Pugh A mit Child Pugh C zeigten sich jedoch alle leberabhängigen Gerinnungsparameter bei Child Pugh C an nahezu allen Entnahmeorten signifikant erniedrigt. Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den einleitend (Kapitel 1.5) dargestellten Ergebnissen anderer Studien. Zudem fand sich an allen Entnahmeorten eine signifikante Korrelation der leberabhängigen Parameter mit dem Quickwert. Dies bestätigt die enge Verbindung dieser Parameter mit der Lebersyntheseleistung. Auffällig war jedoch hierbei, dass sich der Faktor XIII bei Child Pugh C Patienten im Vergleich zu Child Pugh A Patienten zwar als deutlich erniedrigt erwies, jedoch diese Erniedrigung nur in leber-venösem Blut signifikant war, und nicht in systemisch- bzw. portal-venösen Blut. Faktor XIII zeigte zudem neben dem Faktor VIII keinerlei Korrelation mit dem Quickwert als allgemeinen Parameter der Lebersynthese. Damit stehen unsere Ergebnisse in Gegensatz zu den Daten von Tacke et. al, die eine enge Assoziation des Faktor XIII Plasmaspiegels und der Leberfunktion beobachteten. Sie stellten in diesem Zusammenhang eine Korrelation der Faktor XIII

Aktivität mit der PT, aPTT, CHE und damit der Leberfunktion fest (123). Zu erwähnen ist jedoch hierbei, dass auch unsere Daten eine deutliche Reduktion des Faktor XIII Plasmaspiegels mit zunehmenden Schweregrad der Zirrhose zeigten. Dies wird neben Tacke et. al auch in weiteren Studien bestätigt, wobei der Faktor XIII Plasmaspiegel bei Zirrhose erst bei fortgeschrittener Erkrankung sinkt (67, 74, 123, 124). Ebenso beschreiben Klingemann et. al eine reduzierte Faktor XIII Aktivität bei Zirrhose. Hauptaugenmerk der Studie lag in der Untersuchung, ob und warum es bei Leberzirrhose zu einer pathologischen Fibrinbildung kommt. Dabei wurden mehrere Ursachen dafür untersucht. So wurde eine nahezu fehlende Bildung der α -Polymere bei noch regelrechter γ -Polymersynthese beobachtet. Die Stabilität des Fibrins hängt jedoch primär von der Ausbildung regelrechter α -Polymere ab, nicht von den γ -Polymeren. Diese fehlerhafte Fibrinbildung korrelierte signifikant mit der Faktor XIII Aktivität. Zudem konnte durch Zugabe des Faktor XIII in vitro wieder eine regelrechte Fibrinbildung hergestellt werden. Die Autoren kamen somit zu dem Schluss, dass die gestörte Fibrinbildung durch einen zunehmenden Faktor XIII Mangel, entsprechend dem Grad der Leberschädigung, bedingt ist. Andere Ursachen für eine pathologische Fibrinbildung, wie eine gestörte Fibrinogensynthese (Dysfibrinogenämie) oder Hemmung der Fibrinpolymerisation durch Fibrinogenspaltprodukte konnten nicht bestätigt werden. Lediglich ein möglicher Einfluss von Inhibitoren der Fibrinpolymerisation selbst konnte nicht eindeutig geklärt werden (124). Somit scheint eine suffiziente Fibrinbildung bei Leberzirrhose gestört zu sein, wobei in diesem Zusammenhang dem Faktor XIII und seiner Aktivitätsminderung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Trotz dieser Abhängigkeit von der Leberfunktion scheint die Verfügbarkeit des Faktor XIII in hohem Maße auch von dessen extrahepatischer Bildung abzuhängen. Die aktive Untereinheit des Faktor XIII wird, wie bereits einleitend dargestellt, im Knochenmark bzw. in Megakaryozyten und Makrophagen synthetisiert. Dabei scheint ein bedeutender Anteil des Faktor XIII bei Gerinnungsprozessen letztlich aus Thrombozyten mobilisiert zu werden (125, 126). Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass auch in Faktor XIII freiem Plasma eine suffiziente Fibrinquervernetzung mit Ausbildung von α -Polymeren und dem Einbau von α_2 -Antiplasmin stattfinden kann, solange eine ausreichende Anzahl funktionsfähiger Thrombozyten vorhanden ist. Diese Quervernetzung und vor allem der Einbau von α_2 -Antiplasmin ist zwar gegenüber Plasma mit normaler Faktor XIII Aktivität abgeschwächt, jedoch eindeutig nachweisbar (127). Klingemann et. al graduierten die Leberfunktion in der angesprochenen Studie nicht anhand des Child Pugh Scores oder anderer Lebersyntheseparameter, sondern entsprechend der Kollateralenbildung in der portalen Strombahn. Demzufolge ist es möglich, dass die von ihnen dargestellten Ergebnisse auch von einer veränderten Hämodynamik bzw. Endothel- und Gerinnungsaktivierung mit Einfluss auf den Faktor XIII abhängen und nicht automatisch nur von einer verringerten Lebersynthese des Faktor XIII. Damit bleibt letztlich festzuhalten, dass abgesehen von der Lebersynthese zusätzliche Einflüsse auf die Verfügbarkeit und Aktivität des Faktor XIII bestehen. Dementsprechend soll in der anschließenden Fragestellung der Einfluss des portosystemischen Druckgradienten auf den Faktor XIII untersucht werden.

Der endothel- und thrombozytenabhängige Faktor VIII zeigte keinerlei Abhängigkeit vom Grad der Leberinsuffizienz. Allerdings fanden sich an allen Abnahmeorten von Child Pugh A zu C deutliche, wenn auch nicht signifikante Erhöhungen des Faktor VIII Plasmaspiegels. Faktor VIII wird zusammen mit vWF aus aktivierten Endothelzellen freigesetzt (62, 67). Passend in diesem Zusammenhang, stiegen auch die Plasmaspiegel des vWF:Ag mit dem Child Pugh Stadium an. Mit Ausnahme der leber-venösen Plasmakonzentrationen waren diese Erhöhungen bei Child Pugh

C im Gegensatz zu Child Pugh A Patienten signifikant. Ebenso konnte in systemisch-venösem und portal-venösem Blut eine signifikante negative Korrelation des vWF:Ag und des Quickwertes gefunden werden. Demnach steigen mit zunehmender Leberfunktionseinschränkung die Parameter Faktor VIII und vWF:Ag an, was im Einklang mit bisherigen Studien steht (62, 67, 76, 78). Dabei scheint eine erhöhte Freisetzung des vWF:Ag infolge einer verstärkten Endotoxämie bei progredienter Leberschädigung einerseits und vermehrten endothelialen Scherstress infolge des portalen Hypertonus andererseits eine gleichzeitige erhöhte Freisetzung des Faktor VIII mit zu bedingen. Als weiterer Grund für einen höheren Faktor VIII Plasmaspiegel bei Zirrhose wird eine verminderte Expression des low density lipoprotein receptor-related protein (LRP), das die Freisetzung des Faktor VIII moduliert, genannt (67, 76, 109, 110).

Neben der Erniedrigung sämtlicher leberabhängiger Gerinnungsparameter und deren Korrelation mit dem Quickwert, fanden sich die D- Dimere in systemisch- und leber-venösen Blut bei Child Pugh C Zirrhose signifikant im Vergleich zu Child Pugh A Zirrhose erhöht. Zudem korrelierten die D- Dimere an allen Entnahmeorten signifikant negativ mit dem Quickwert. Dies beweist eine verstärkte Fibrinolyse bei zunehmenden Grad der Leberfunktionseinschränkung und bestätigt somit, im Zusammenhang mit fallenden leberabhängigen Gerinnungsparametern, das Konzept der aktivierten intravasalen Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse (AICF) abhängig vom Grad der Zirrhose. Wie einleitend erläutert, finden sich in der Literatur zahlreiche Studien, die eine verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren bei Zirrhose einerseits zeigen, aber auch einen verstärkten Verbrauch der Gerinnungsfaktoren im Rahmen einer AICF bei Lebererkrankungen darstellen (62, 67, 89, 104, 111, 112). In diesen Zusammenhang fügen sich unsere Ergebnisse ein.

Frage 3:

Gemäß der Virchow'schen Trias können Veränderungen des Blutflusses zu einer Gerinnungsaktivierung führen. Durch erhöhte endotheliale Scherkräfte bei portalem Hypertonus ist infolge der Endothelaktivierung eine Beeinflussung der Gerinnung möglich. Sind dementsprechend Veränderungen der gemessenen Gerinnungsparameter abhängig vom Schweregrad des portalen Hypertonus festzustellen? Hierzu erfolgte eine Subgruppenbildung für Patienten mit niedrigem (<20 mm Hg) und hohem (≥ 20 mm Hg) portalen Hypertonus. Finden sich bei Patienten mit hohem portalen Hypertonus auch systemisch-venös und leber-venös veränderte Werte gegenüber Patienten mit niedrigem portalen Hypertonus?

Sämtliche leberabhängigen Gerinnungsfaktoren zeigten sich tendenziell in der Gruppe mit hohem gegenüber der mit niedrigem PSDG erniedrigt. Faktor VIII, vWF:Ag und D-Dimere waren hingegen erhöht. Jedoch war kein Parameter an allen Entnahmeorten in der Gruppe mit hohem PSDG signifikant verringert. Auffallend waren in der Gruppe „hoher PSDG“ signifikant erhöhte D- Dimer Plasmaspiegel in systemisch-venösen Blut und signifikant erhöhte vWF:Ag- und D- Dimer Plasmaspiegel in portal-venösem Blut. Faktor VIII zeigte sich dabei lediglich nicht signifikant erhöht. Gerade die portal-venös erhöhten Plasmaspiegel sprechen für eine verstärkte Endothelaktivierung mit gesteigerter vWF und Faktor VIII Freisetzung einerseits und erhöhter Fibrinolyse bei erhöhten D- Dimeren andererseits. Diese Veränderungen im Sinne einer AICF scheinen mitunter vom Grad der portalen Hypertension abzuhängen. Entsprechend diesen Ergebnissen postulierten auch Violi et. al eine verstärkte portale Endothel- und Gerinnungsaktivierung bei Patienten mit Leberzirrhose und portalem Hypertonus. Sie stellten portal-venös erhöhte Endotoxine

fest, die mit einer entsprechenden D- Dimer- Erhöhung korrelierten. Dabei wurden die erhöhten D- Dimere als Zeichen einer verstärkten sekundären Fibrinolyse gesehen (104). Albornoz et. al sahen eine vermehrte Endothelaktivierung durch Endotoxine aber auch infolge des vermehrten endothelialen Scherstress bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension als Ursache für erhöhte Werte des vWF:Ag und NO. Dabei korrelierten diese Veränderungen mit dem Grad der Leberschädigung (109). Jedoch wurde in dieser Studie systemisch-venöses Blut und nicht portal-venöses Blut analysiert. Fisher et. al zeigten portal erniedrigte Plasmaspiegel an antikoagulatorischen Gerinnungsfaktoren bei extrahepatischer portaler Venenthrombose (EPVT). Sie erklären dies mitunter durch erhöhten Faktorenverbrauch, infolge eines auf dem Boden der EPVT entstandenen portalen Hypertonus (119). Unsere Daten bestätigen die Aussagen dieser Studien in weiten Teilen. Es scheint ein gewisser Einfluss des Druckes in der portalen Strombahn auf die Gerinnung zu bestehen. Dies deuten auch die von uns portal-venös, signifikant erhöht, gemessenen D- Dimere und vWF:Ag an. Zudem waren weitere Gerinnungsfaktoren bei höherem PSDG und damit erhöhtem endothelialen Scherstress erniedrigt. Dies war jedoch nur in wenigen Fällen signifikant. Zudem konnte keinerlei Korrelation zwischen dem absoluten PSDG und den einzelnen Parameter gefunden werden. In diesem Zusammenhang müssen auch die Ausführungen zu Frage 1 gesehen werden. Dabei konnte eine verstärkte portale Gerinnungsaktivierung in weiten Teilen gezeigt werden. Jedoch waren die absoluten Veränderungen diesbezüglich nur gering ausgeprägt. Auch die Analyse des PSDG gibt nur einen ungenügenden Aufschluss darüber, inwiefern der portale Hypertonus und damit ein erhöhter endothelialer Scherstress einen Einfluss auf die Gerinnung in der portalen Strombahn ausübt. Der Faktor XIII zeigte in diesem Zusammenhang keine Abhängigkeit vom Grad der portalen Hypertension. In der nachfolgenden Fragestellung soll nun geklärt werden, inwiefern Aszites eine Rolle für die Gerinnung spielt.

Frage 4:

Die möglichen Auswirkungen des Bestehens eines Aszites auf die Gerinnungssituation bei Leberzirrhose wurden einleitend ausführlich dargestellt. Demnach müssten bei Patienten mit Aszites im Gegensatz zu Patienten ohne Aszites deutliche Zeichen einer aktivierten Gerinnung und Fibrinolyse zu finden sein. Gibt es also Unterschiede in den Plasmaspiegeln der gemessenen Gerinnungsparameter abhängig davon, ob bei Patienten ein Aszites vorliegt oder nicht? Sind mögliche Unterschiede abhängig vom Bestehen eines Aszites portal ausgeprägter oder finden sich mögliche Veränderungen bei Patienten mit Aszites auch im systemisch- und leber-venösen Blut?

Unsere Ergebnisse zeigen generell erniedrigte Faktorenplasmaspiegel, bei erhöhten D- Dimer-, vWF:Ag- und Faktor VIII- Plasmaspiegeln bei Patienten mit Aszites gegenüber der Patientengruppe „kein Aszites“. TAFI und Protein C waren dabei nur in leber-venösem Blut signifikant erniedrigt. Prothrombin, ATIII sowie Faktor XIII waren in der Gruppe „Aszites“ signifikant, teils hochsignifikant erniedrigt. Dies galt für alle Entnahmeorte. Diese niedrigeren Werte für Gerinnungsfaktoren bei gleichzeitig erhöhten D- Dimeren als Fibrinolyseparameter sprechen für eine mit dem Bestehen von Aszites assoziierte AICF. Dabei ist sowohl die gerinnungsaktivierende (113, 114), als auch die fibrinolyseinduzierende (105, 115) Funktion des Aszites eindeutig belegt. Die Rezirkulation von gerinnungs- und fibrinolysefördernden Mediatoren aus dem Aszites in die portale Strombahn scheint hier entscheidend zu sein (116).

Passend dazu konnte ein von portal-venös, über leber-venös bis systemisch-venös abfallender Endotoxin-Plasmaspiegel gezeigt werden (105). Diese Endotoxinämie machten Ferro et. al und Alborno et. al für eine verstärkte Endothelaktierung, angedeutet durch einen vWF:Ag- und NO- Anstieg, mit nachfolgender Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse verantwortlich (108-110). Zu den portalvenös gemessenen Gerinnungsparametern in Abhängigkeit vom Aszites konnten in der Literatur keine Vergleichsdaten gefunden werden. Allerdings zeigen unsere Daten einen bedeutenden Einfluss der Aszitesformation auf die Plasmaspiegel der genannten Gerinnungsfaktoren im Sinne einer AICF mit Faktorenverbrauch bei Patienten mit Leberzirrhose. In diesem Zusammenhang war besonders der Faktor XIII auffallend. Im Gegensatz zu allen anderen in unserer Studie ermittelten Gerinnungsfaktoren war er in der Aszites- Gruppe an allen Abnahmeorten hochsignifikant verringert. Dabei lag er im Mittel bei Vorliegen eines Aszites stets <45%. Ob eine alleinige Erklärung in einem erhöhten Verbrauch im Rahmen der auch durch den Aszites bedingten AICF zu sehen ist, erscheint fragwürdig. Die von uns, wie auch von Violi et. al, gerade portal erhöht gemessenen D- Dimer Plasmaspiegel zeigen eine erhöhte Fibrinolyse an (104). Infolge der deutlich reduzierten Faktor XIII Aktivität bei Aszitespatienten kommt es mitunter zu einem verringerten Einbau des α_2 -Antiplasmin in das Fibringerinnsel und damit zu einer reduzierten Fibrin- bzw. Gerinnselstabilität. Dies könnte mit ursächlich für eine daraufhin erhöhte Fibrinolyse sein. Zudem ist ein erniedrigter α_2 -Antiplasmin Plasmaspiegel bei Zirrhose bekannt (62, 67). Dieses leichter zu lysierende Fibrin wäre somit zusätzlich als indirekter Hinweis auf eine verminderte Faktor XIII Aktivität bei Patienten mit Aszites zu sehen. Eine Erklärung für die deutliche Aktivitätsminderung des Faktor XIII bei Leberzirrhose mit Aszites könnte in der Rolle des Stickstoffmonoxid (NO) liegen. Bekanntermaßen hat NO eine inhibierende Wirkung auf Faktor XIII (128). Gleichzeitig kommt es bei Zirrhose, abhängig vom Grad der Leberschädigung und dem Ausmaß der portalen Hypertension zu Erhöhungen des NO Plasmaspiegels. Gerade bei Dekompensation mit der Aszites Ausbildung steigt die NO Produktion an (109, 129-131). In diesem Zusammenhang erscheint die verringerte Aktivität des Faktor XIII gerade bei Patienten mit Aszites sinnig. Hierbei sind die Ergebnisse von Biland et. al zu beachten. Sie untersuchten 144 Patienten mit Leberzirrhose bzw. akuter und chronischer Hepatitis. Dabei wurden zahlreiche Gerinnungsparameter auf ihren prognostischen Wert hinsichtlich des Patientenüberlebens analysiert. Aussage der Studie war, dass Faktor XIII eine hohe Aussagekraft bzgl. des Überlebens hat. Alle von ihnen analysierten Patienten mit einem Faktor XIII Plasmaspiegel <35% starben innerhalb weniger Wochen. Dabei zeigten sich niedrigere Werte für Faktor XIII bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu denen mit akuter und chronischer Hepatitis. Amine, Amide und mögliche weitere Peptide bei hepatozellulärer Nekrose wurden als mögliche Ursachen für eine Faktor XIII Inaktivierung diskutiert. Auch ein Verbrauch im Rahmen einer DIG wurde in Betracht gezogen. Letztlich sprachen sich die Autoren für die Durchführung einer Faktor XIII Aktivitätsmessung zur Therapiesteuerung bei Patienten mit Leberschädigung aus (74). Tacke et. al kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie beobachteten 111 Patienten mit chronischer Lebererkrankung in einer prospektiven Studie über 6 Jahre hinsichtlich möglicher Blutungsereignisse. Dabei hatten Patienten mit einem Faktor XIII Plasmaspiegel von <50% eine deutlich erhöhte Rate schwerer oberer gastrointestinaler Blutungen und damit eine schlechtere Prognose bzgl. des blutungsfreien Intervalls und Überlebens als Patienten mit einem Faktor XIII >50%. Niedrig normale Plasmaspiegel von 50- 75% waren nicht mit einer erhöhten Blutungsinzidenz verbunden. Auch Tacke et. al

schlugen deshalb eine Faktor XIII Aktivitätsbestimmung bei Patienten mit Leberzirrhose und anamnestischen Blutungsereignissen zur besseren Prognoseabschätzung vor (123). Dabei konnte in beiden Studien ein erst bei fortgeschrittener Leberschädigung fallender Faktor XIII Plasmaspiegel gezeigt werden. Zudem wird die Bedeutung des Faktor XIII für die Prognose von Patienten mit Zirrhose deutlich. Aufgrund der Tatsache, dass ein Faktor XIII Mangel in der Standarddiagnostik, wie dem Quickwert, nicht miteingefasst wird (132) scheint eine Aktivitätsbestimmung gerade bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose empfehlenswert. Vor genau diesem Hintergrund dieser Ergebnisse müssen unsere Zahlen betrachtet werden. Zirrhosepatienten mit Aszites hatten in unserem Kollektiv im Mittel einen Faktor XIII Plasmaspiegel von <45%. Den dargelegten Überlegungen nach, müsste also Aszites auch über dessen Einfluss auf den Faktor XIII Plasmaspiegel das Überleben der Patienten mit dekompensierter Zirrhose stark beeinflussen. Ein Anstieg des Faktor XIII Plasmaspiegels nach TIPS Anlage, respektive nach der Beseitigung des Aszites, würde in diesem Zusammenhang die enge Assoziation zwischen Aszites und Faktor XIII Verfügbarkeit weiter unterstreichen.

4.2 Auswertungen nach Protokoll 2

Frage 1:

In Protokoll 1 wurde ein möglicher prothrombotischer Zustand in der portalen Strombahn, der gegenüber der systemischen Zirkulation ausgeprägter sei, postuliert. Durch die Verringerung des portalen Hypertonus infolge der TIPS Anlage sollte es über eine verringerte Endothelaktivierung und eine Beseitigung des Aszites im Verlauf zu einer Verminderung der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung kommen. Finden sich diesbezüglich Veränderungen der Parameter einige Monate nach TIPS Anlage?

Der Vergleich der BlutPlasmaspiegel von Zeitpunkt U0 mit U1 zeigt abgesehen von Faktor XIII nahezu ausnahmslos signifikant niedrigere Plasmaspiegel für sämtliche Gerinnungsparameter zum Zeitpunkt U1, bzw. signifikant höhere Werte für die D-Dimere. Diese Konstellation spricht für eine deutliche Gerinnungsaktivierung im Rahmen der TIPS Anlage. Es bleibt allerdings fraglich, wieso der Faktor XIII keinerlei Veränderungen seines Plasmaspiegels zeigte. Diese Vermutung wird dadurch bestärkt, dass sich im Verlauf einiger Monate zum Zeitpunkt U2 alle Parameter wieder dem U0 Niveau annäherten. Es konnten praktisch keinerlei Veränderungen der untersuchten Parameter im zeitlichen Verlauf von U0 nach U2 gefunden werden. Die D-Dimere waren nach Erhöhung zum Zeitpunkt U1 an allen Entnahmeorten zum Zeitpunkt U2 deutlich niedriger als zum Zeitpunkt U0. Dies spricht für eine, nach initialer Gerinnungsaktivierung, im weiteren Verlauf verringerte Fibrinolyse und gemäß dem Konzept der AICF (111, 112) auch für eine verringerte Gerinnungsaktivierung infolge der TIPS Anlage. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Basili et. al. Sie bestimmten den Endotoxinplasmaspiegel, F1+2 und D-Dimere vor und 48 Stunden nach TIPS Anlage sowie F1+2 30 Tage später. Dabei wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt Heparin über 30 Tage nach TIPS Anlage, die andere keine gesonderte antikoagulatorische Therapie. Bereits vor TIPS Anlage wurden erhöhte Werte für die D-Dimere, das F1+2 sowie die Endotoxine gemessen, wobei eine starke Korrelation zwischen D-Dimeren und F1+2 bestand. 48 Stunden nach TIPS kam es zu einer deutlichen Gerinnungsaktivierung mit D-Dimer- und F1+2 Anstiegen. Diese Aktivierung war in der Gruppe mit Heparinbehandlung deutlich weniger ausgeprägt. 30 Tage später normalisierten sich

die F1+2 Plasmaspiegel wieder. Dabei handelte es sich allerdings um eine Reduktion auf immer noch gegenüber der Norm erhöhten Werten. Dies konnte anhand einer Kontrollgruppe gezeigt werden (133). Der F1+2 Plasmaspiegel ist hierbei als Marker der Prokoagulation anzusehen. Damit zeigt sich auch bei Basili et. al, ähnlich wie bei uns, eine relativ unveränderte Situation der Prokoagulation nach TIPS Anlage.

Im Gegensatz dazu fanden Fisher et. al in der bereits zitierten Studie (Frage 1, Protokoll 1) reduzierte Plasmaspiegel an Protein S und C sowie ATIII zwei und drei Monate nach der operativen Anlage eines portosystemischen Shunts bei Patienten mit Zirrhose (119). Dabei wurden jedoch lediglich drei Patienten analysiert, wodurch die Aussagen wenig repräsentativ sind. In unseren Daten fanden sich diese Parameter unverändert.

Hervorzuheben ist die Entwicklung des Faktor XIII. Er verhielt sich komplett gegensätzlich. So waren die Spiegel zum Zeitpunkt U1 an allen Entnahmeorten unverändert im Vergleich zum Zeitpunkt U0. Im weiteren Verlauf kam es allerdings an allen 3 Entnahmeorten zum Zeitpunkt U2 zu signifikanten Anstiegen des Faktor XIII Plasmaspiegels gegenüber U0. Die fehlenden Veränderungen von U0 zu U1 schließen dabei aus, dass diese Anstiege durch mögliche Veränderungen des Blutstroms, z.B. durch vermehrtes portosystemisches Shuntvolumen, als direkte Folge der TIPS Anlage bedingt sind. Ansonsten hätte es schon zum Zeitpunkt U1 zu diesen Anstiegen kommen müssen. Es scheint als wäre der nach TIPS Anlage zu beobachtende Anstieg des Faktor XIII Plasmaspiegel durch metabolische oder anderweitige Ursachen bedingt. Dies soll im Folgenden weiter diskutiert werden.

Frage 2:

Über die Indikationsstellung zur TIPS Anlage bei Child Pugh C Zirrhose gibt es konträre Meinungen. Laut einiger Autoren sollte aufgrund der ohnehin schon eingeschränkten Leberfunktion nicht noch zusätzlich Blut an der Leber vorbei, durch einen TIPS geleitet werden, wodurch die Auswirkungen einer verringerten Lebersyntheseleistung weiter verschlimmert werden. In unserer Studie erfolgte auch bei einzelnen Patienten mit Child Pugh C Zirrhose eine TIPS Anlage. Daher stellten wir die Frage: Kommt es im Verlauf einiger Monate zu unterschiedlichen Veränderungen der Gerinnungssituation infolge einer TIPS Anlage abhängig vom Child Pugh Stadium der Patienten? Sind mögliche Unterschiede an einzelnen Entnahmeorten, beispielsweise portal-venös, in ihrer Ausprägung abhängig vom Zirrhosestadium?

Bei der vergleichenden Betrachtung fällt auf, dass bei Child Pugh B und C Patienten infolge TIPS Anlage leberabhängige Gerinnungsfaktoren im Mittel unverändert blieben oder leicht anstiegen, während diese bei Child Pugh A Patienten hingegen eher abfielen. Für den Faktor VII waren an allen drei Entnahmeorten bei Child Pugh A Patienten zum Zeitpunkt U2 signifikant erniedrigte Werte feststellbar. Faktor VII reagiert bekanntermaßen als erster der Gerinnungsparameter aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit auf Veränderungen der Lebersyntheseleistung. Seine Entwicklung bei Child Pugh A Patienten im Vergleich zu Child Pugh C Patienten würde eine Verschlechterung der Lebersyntheseleistung bei Child Pugh A Zirrhose infolge einer TIPS Anlage andeuten. Betrachtet man die Entwicklung der Nebenparameter wird dies noch deutlicher. Der Quickwert sinkt sowohl bei Child Pugh A wie auch bei Child Pugh B Patienten signifikant nach der TIPS Anlage ab, während er bei Child Pugh C Patienten unverändert bleibt. Zwei zusätzlich bestimmte Marker der Lebersynthese zeichnen dieses Bild fort. CHE und Albumin zeigen sich bei Child Pugh A Patienten konstant, während sie hingegen bei Child Pugh C

Patienten ansteigen, wenngleich dieser Anstieg nicht signifikant war. Ferner steigt der Marker für die hepatische Clearance, Bilirubin, bei Patienten mit Child Pugh A Zirrhose hochsignifikant im Verlauf nach TIPS Anlage an. Im Gegensatz dazu blieb es bei Child Pugh C Zirrhose unverändert. Erwartungsgemäß zeigten die absoluten Werte dieser Parameter bei Child Pugh C eine schlechtere hepatische Synthese und Clearance Funktion vor und auch noch nach TIPS Anlage an. Die Veränderungen lassen jedoch den Schluss zu, dass Child Pugh C Patienten von der Anlage eines TIPS hinsichtlich der hepatischen Synthese und Clearance Leistung eher profitieren als Patienten mit Child Pugh A Zirrhose. Wie einleitend dargestellt ist die Frage bzgl. der Indikationsstellung zur TIPS Anlage bei Child Pugh C Zirrhose jedoch nicht eindeutig geklärt. Die bisherigen Studien zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Im Laufe der Zeit befürworteten allerdings mehr und mehr Studien gerade mit Hinblick auf die verbesserte Technik und die größere Erfahrung im Zusammenhang mit einer TIPS Anlage eine großzügigere Indikationsstellung. Bei der Indikation therapierefraktärer Aszites plädieren Gines et. al und Lebrec et. al für eine zurückhaltende Indikationsstellung. Lebrec et. al raten dabei aufgrund der ohnehin kompromitierten Leberfunktion von einer TIPS Anlage im Stadium Child Pugh C ab. Dabei komme es auch zu einem schlechteren Überleben (48, 49). Salerno et. al bzw. Rossle et. al befürworten hingegen eine großzügigere Indikationsstellung. Salerno et. al konnten dabei einen Überlebensvorteil einer Therapie mittels TIPS gegenüber regelmäßiger Parazentese belegen. Zudem raten die Autoren bei therapierefraktären Fällen auch im Stadium Child Pugh C einen TIPS anzulegen (46, 47). Bezüglich der Indikationsstellung bei rezidivierenden Varizenblutungen besagen die Leitlinien der AASLD einen TIPS als second line Therapie bei medikamentösem Therapieversagen anzulegen. Jedoch werden dabei nur das Stadium Child Pugh A und B genannt sowie eine TIPS Anlage in Notfällen mit unbeherrschbaren Blutungen befürwortet (35). Spezielle Daten zu Gerinnungsparametern, die Rückschlüsse auf das Outcome der Patienten mit Zirrhose nach TIPS zu lassen, bestehen in der Literatur nicht. Unsere Daten befürworten zumindest aus hämostaseologischer Sicht die Anlage eines TIPS bei Child Pugh C Zirrhose und damit die Meinung von Salerno et. al. Ebenso dafür sprechen unsere Ergebnisse bzgl. der hepatischen Synthese- und Clearancefunktion im Verlauf nach TIPS Anlage bei Child Pugh C Zirrhose.

Frage 3:

Da in Protokoll 1 kein entscheidender Einfluss des PSDG auf die Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren gezeigt werden konnte, wurde auf weitergehende Analysen im Verlauf zu U2 verzichtet.

Frage 4:

Die Auswirkungen eines Aszites auf die plasmatische Gerinnung wurden bereits angesprochen. Dabei sollte dessen Beseitigung zur Verbesserung der Gerinnungsparameter führen. Kommt es also zu Veränderungen der Gerinnungsparameter nach TIPS Anlage abhängig davon, ob initial Aszites vorhanden war? Sind diese Unterschiede an allen Entnahmeorten oder beispielsweise nur portalvenös festzustellen?

In der Gruppe „kein Aszites“ fanden sich einige Monate nach TIPS Anlage im systemisch-venösen Blut signifikant erhöhte Werte für Faktor XIII bzw. signifikant erniedrigte Werte für TAFI. Diese Veränderungen des TAFI- Plasmaspiegels fanden sich jedoch nur im systemisch-venösen Blut und nicht an den weiteren Entnahmeorten. Sämtliche anderen Parameter waren in dieser Gruppe nach TIPS

Anlage unverändert gegenüber vorher. Auch in der Gruppe mit Aszites fanden sich außer bei Faktor XIII und den D- Dimeren keine signifikanten Veränderungen der Plasmaspiegel einzelner Gerinnungsfaktoren. Eine TIPS Anlage scheint demnach, was die An- bzw. Abwesenheit von Aszites betrifft, keinen bedeutenden Einfluss auf zahlreiche Gerinnungsparameter zu haben.

Bei Patienten mit Aszites sanken die D-Dimere nach TIPS- Anlage im Portalblut signifikant und im systemisch-venösen Blut annähernd signifikant. Dieses Abfallen des Fibrinolyseparameters D- Dimer infolge einer TIPS Anlage bei Patienten mit initialem Aszites bestätigt die bisherigen, obig ausführlich dargestellten, Veröffentlichungen zur fibrinolytischen Wirkung eines Aszites. Passend dazu bleiben bei Patienten ohne initialem Aszites die D- Dimere nach TIPS Anlage unverändert. Basierend auf dem Konzept der AICF mit Fibrinolyse als sekundäres Geschehen nach einer vermehrten Gerinnungsaktivierung (111) stellt dieses Abfallen der D- Dimere auch einen indirekten Hinweis auf eine verminderte Gerinnungsaktivierung nach Aszites- Beseitigung durch die TIPS Anlage dar. Die bereits ausführlich diskutierte prokoagulatorische Wirkung des Aszites (113, 114) ist eine weitere Ursache für eine AICF bei Patienten mit Zirrhose und sollte gemäß dem Konzept der AICF mit einer Erniedrigung von Gerinnungsfaktoren vergesellschaftet sein (62, 116). Dementsprechend finden sich in unseren Daten nach TIPS Anlage in portalvenösen Blut tendenzielle Anstiege sämtlicher Gerinnungsparameter sowie eine Abnahme des vWF:Ag. Diese Veränderungen jedoch waren allesamt nicht signifikant. Somit können unsere Daten die Induktion einer AICF durch Aszites, gerade in der portalen Strombahn, anhand der Veränderungen der D- Dimere zeigen; die weiter ermittelten Parameter geben jedoch diesbezüglich keinen eindeutigen Aufschluss. Zu einem Verbrauch an prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren in Abhängigkeit vom Bestehen eines Aszites kommt es unseren Daten zufolge allerdings nicht. Die Anlage eines TIPS scheint somit unabhängig davon, ob bei Patienten initial Aszites vorliegt oder nicht, die Verfügbarkeit einer Vielzahl von Gerinnungsfaktoren nur geringfügig zu beeinflussen. Die Ergebnisse von Basili et. al deuten in ihrer obig bereits zitierten Studie ähnliches an. Sie fanden unmittelbar nach TIPS Anlage ansteigende Endotoxin-, F1+2- und D- Dimer Plasmaspiegel. F1+2 und Endotoxine sanken nach 30 Tagen wieder auf das Ausgangsniveau. Die Autoren schlossen daraus, dass in der portalvenösen Zirkulation erhöhte Endotoxine, welche sie bereits in einer früheren Studie zeigten (104), durch die TIPS Anlage in die periphere Zirkulation ausgeschwemmt werden und dabei unmittelbar eine Aktivierung der Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse im Rahmen der Shuntanlage induzieren. Nach dieser Erhöhung kehrten der Endotoxin- und der F1+2 Plasmaspiegel bereits 30 Tage nach TIPS Anlage wieder auf den Ausgangswert vor Anlage zurück. Jedoch waren diese Werte gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe sowohl vor, als auch nach TIPS deutlich erhöht (133). Diese nahezu unverändert bleibenden F1+2 Plasmaspiegel sprechen für eine nach TIPS Anlage unverändert bestehende leichte Gerinnungsaktivierung im Blut. Es ist zwar der Aszites als prokoagulatorischer Faktor durch die TIPS Anlage beseitigt, jedoch scheint den Daten von Basili et. al nach ein erhöhter Endotoxinplasmaspiegel zu persistieren, der für eine nach wie vor unveränderte leichte Gerinnungsaktivierung verantwortlich gemacht werden kann. Dieser Zusammenhang könnte mit erklären, wieso es zu keiner Veränderung der Verfügbarkeit einer Vielzahl von Gerinnungsfaktoren im Verlauf nach TIPS Anlage kommt. Jedoch zeigt die Reduktion des D-Dimer Plasmaspiegels nach TIPS Anlage, dass nach der Beseitigung des Aszites es zumindest zu einer verringerten Fibrinolyse im Blut der Zirrhosepatienten kommt.

Ganz im Gegensatz zu diesen geringfügigen Veränderungen der meisten Gerinnungsparameter in Abhängigkeit von Aszites stand die Entwicklung des Faktor XIII Plasmaspiegels nach TIPS- Anlage war. Bei Patienten ohne Aszites konnte nur im systemisch-venösen Blut ein signifikanter Anstieg post TIPS festgestellt werden. In leber- und portal-venösen Blut war keine Veränderung des Faktor XIII Plasmaspiegels nach TIPS Anlage bei dieser Patientengruppe festzustellen. Hingegen stieg der Faktor XIII Plasmaspiegel bei Patienten mit Aszites an allen Entnahmeorten (systemisch-, leber- und portalvenös) infolge der TIPS- Anlage hochsignifikant an. Diese Ergebnisse sprechen zusammen mit den Schlussfolgerungen in Protokoll 1 Frage 4 für eine starke Abhängigkeit der plasmatischen Verfügbarkeit des Faktor XIII von der Anwesenheit eines Aszites. Bisher wurden keine Daten zu Faktor XIII im Zusammenhang mit der Anlage eines TIPS und Aszites veröffentlicht. Eine frühere Studie von Siroen et. al mit ähnlichem Studiendesign hat gezeigt, dass es infolge einer TIPS Anlage zu einer Reduktion der portalen NO Plasmaspiegel kommt (134). Die inhibitorische Funktion von NO auf Faktor XIII Aktivität wurde bereits in Protokoll 1 diskutiert (128). Eine Reduktion der NO Plasmaspiegel infolge der TIPS Anlage könnte somit einen Anstieg der gemessenen Faktor XIII Aktivität erklären.

Ferner wurde ein signifikant erniedrigter Faktor XIII Plasmaspiegel bei DIG gezeigt. Den Autoren zufolge spielt in diesem Zusammenhang eine Verbrauchskoagulopathie eine wichtige Rolle. Eine alleinige Erklärung durch eine verringerte hepatische Synthese im Rahmen einer Parenchymschädigung der Leber wurde dabei aufgrund der teilweisen extrahepatischen Faktor XIII Synthese bezweifelt (135). Die Enge Assoziation von DIG und dekompensierter Zirrhose wurde bereits eingangs diskutiert. Unseren Daten nach scheint allerdings ein erhöhter Faktorenverbrauch bei dekompensierter Zirrhose allein die niedrigen Faktor XIII Plasmaspiegel nicht zu erklären. In diesem Falle wären im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie auch deutliche Erniedrigungen sämtlicher anderer Gerinnungsparameter zu erwarten. Dies war jedoch nicht der Fall.

Die aktive Untereinheit des Faktor XIII unterliegt einer extrahepatischen Bildung und Freisetzung. Ferner hängt die suffiziente Faktor XIII vermittelte Fibrinquervernetzung in hohem Maße von thrombozytär freigesetztem Faktor XIII ab (125-127). So konnte gezeigt werden, dass der Plättchen- aktivierende Faktor (PAF) sowohl bei dekompensierter Zirrhose, wie auch bei erhöhtem Endotoxinplasmaspiegel und vorliegender Zirrhose, signifikant erhöht war (136). Ferner führt die i.v. Infusion von Aszites zu einer signifikanten Reduktion der Plättchenzahl (114). Diese Ergebnisse lassen auch eine erhöhte Thrombozytenaktivierung und damit einen erhöhten Verbrauch des Faktor XIII bei Patienten mit Aszites vermuten. Wie bereits dargelegt (Protokoll 2, Frage 2) könnte ein möglicher Anstieg der Thrombozyten auch durch eine Reduktion des PSDG infolge der TIPS Anlage ein mögliches Ansteigen der Faktor XIII Verfügbarkeit mit erklären. In unserer Studie wurde die Thrombozytenzahl leider nicht mit erfasst. Daher lassen sich keine Schlussfolgerungen bzgl. des Einflusses der Blutplättchen auf die Plasmaspiegel des Faktor XIII treffen.

Jüngst fanden Bagoly et. al eine Downregulation des aktivierten Faktor XIII durch die proteolytische Aktivität von Granulozyten, die mit im Blutgerinnsel vergesellschaftet waren (137). Eine Erhöhung der Leukozyten bei Patienten mit Zirrhose und Aszites könnte somit mit einer vermehrten Down-Regulation des Faktor XIII verbunden sein und einen weiteren möglichen Erklärungsansatz für die von uns beobachteten Veränderungen des Faktor XIII Plasmaspiegels liefern.

Letztlich belegen unsere Daten eindeutig einen entscheidenden Einfluss der Asziteformation auf die plasmatische Faktor XIII Verfügbarkeit. Viele mögliche

Erklärungen kommen dafür in Frage. Bisher gibt es keine klaren Daten über die Faktor XIII Verfügbarkeit bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Ebenso wenig finden sich Studien zu Faktor XIII im Zusammenhang mit der Anlage eines portosystemischen Shunts. Einen gewissen Einfluss auf die erniedrigten Faktor XIII Plasmaspiegel bei Zirrhose mit Aszites scheint ein erhöhter Verbrauch an Gerinnungsfaktoren zu haben. Dies geschieht vor allem vor dem Hintergrund einer verstärkten Gerinnungsaktivierung bei zugrunde liegendem Aszites und damit einhergehender Endotoxämie. Eine vermehrte Thrombozyten Aktivierung mit konsekutivem Faktor XIII Verbrauch bleibt fraglich. Gerade die Konstellation, dass die Faktor XIII Verfügbarkeit mehr als die aller anderen Faktoren an das Vorhandensein eines Aszites gebunden ist, lässt Vermutungen auf eine im Aszites vorliegende Faktor XIII inhibierende Substanz zu. Erhöhte NO Plasmaspiegel, vor allem bei dekompensierter Zirrhose, legen dabei eine zentrale Bedeutung dieser Substanz für die Faktor XIII Verfügbarkeit nahe. Diese Vermutung wird durch den signifikanten Faktor XIII Anstieg infolge einer TIPS Anlage bei gleichzeitig, bekanntermaßen fallendem NO- Plasmaspiegel bestärkt.

5. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose mit ihren vielfachen möglichen Komplikationen, allen voran der Ausbildung eines portalen Hypertenus mit Aszites und der Bildung von Varizen mit möglicher Blutung, stellt ein äußerst komplexes Krankheitsbild dar. In einer Vielzahl von Studien wurden bisher Ursachen und Therapiemöglichkeiten untersucht. Mit unserer Studie haben wir versucht diese Zusammenhänge aus hämostaseologischer und hämodynamischer Sicht näher zu beleuchten. Gerade bezüglich der Komplikation Blutung ist eindeutig, dass sowohl Blutgerinnung als auch portale Druckverhältnisse eine entscheidende Rolle spielen. Die Anlage eines TIPS stellt eine etablierte Therapiemethode dazu dar. Viele Studien haben sich dabei mit der Analyse der veränderten Hämodynamik infolge eines TIPS beschäftigt. Aus hämostasiologischer Sicht gibt es bisher dagegen kaum Daten. Wir haben daher versucht die Auswirkungen der Anlage eines TIPS auf die Gerinnungssituation bei Patienten mit Leberzirrhose, gerade auch im Hinblick auf veränderte portale Druckverhältnisse, zu untersuchen.

Unmittelbar nach der Anlage eines TIPS scheint es zu einer massiven Gerinnungsaktivierung zu kommen. Diese Veränderungen normalisieren sich allerdings im Verlauf von wenigen Monaten. Eine in der bisherigen Literatur postulierte erhöhte portalvenöse Gerinnungsaktivierung bei Patienten mit Leberzirrhose mit sekundärer Hyperfibrinolyse konnten wir zum Teil bestätigen. Es scheint eine deutlich portal-venös vermehrte Fibrinolyse vorzuliegen, ohne dass es dabei allerdings zu einem quantitativ verifizierbaren Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommt. Eine verstärkte Endothelaktivierung scheint generell vorhanden zu sein. Es fand sich dabei allerdings keine stärkere Ausprägung in der portalen Strombahn verglichen mit der systemischen Zirkulation. Im weiteren Verlauf nach TIPS Anlage blieben die Plasmaspiegel sämtlicher Parameter gegenüber der Ausgangssituation nahezu konstant. Die D- Dimere waren jedoch infolge der TIPS Anlage deutlich rückläufig, was auf eine verminderte Fibrinolyseaktivierung, vor allem in der portalen Strombahn nach Anlage des Shunts schließen lässt. Mit einhergehende Zeichen einer verminderten Gerinnungsaktivierung nach TIPS Anlage sind in unseren Daten nicht zu sehen. Besonders auffallend waren deutliche Faktor XIII Anstiege infolge der TIPS Anlage.

Gemäß der gängigen Lehrbuchmeinung fanden wir mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion, quantifiziert mittels Child Pugh Score, eine Reduktion der Plasmaspiegel an leberabhängigen Gerinnungsfaktoren. Dabei erwies sich Faktor XIII als nur bedingt leberabhängig. Ebenfalls unabhängig von der Leberfunktion war der endothel- und thrombozytenabhängige Faktor VIII. Das vWF:Ag und die D-Dimere stiegen mit zunehmender Leberfunktionseinschränkung an. Diese Tatsache spricht für eine verstärkte Gerinnungsaktivierung mit sekundärer Fibrinolyse mit zunehmendem Grad der Leberschädigung. In diesem Rahmen scheinen Endotoxine eine wichtige Rolle zu spielen. Im Verlauf der weiteren Beobachtung nach TIPS Anlage fand sich dann bei Child Pugh A Patienten generell eine leichte Verschlechterung der Gerinnungsparameter und der Leberfunktion, während Gerinnungs-, Synthese und Clearanceparameter bei Child Pugh C Patienten konstant blieben, oder sich verbesserten. Somit lässt sich folgern, dass Child Pugh C Patienten hämostaseologisch mehr als Child Pugh A Patienten von der Anlage eines TIPS profitieren und bezüglich der Leberfunktion keine Verschlechterung infolge eines TIPS festgestellt werden kann. Damit können wir aus Sicht der hepatischen Synthese und Clearance Leistung sowie aus hämostaseologischer Sicht die Anlage eines TIPS auch im Stadium Child Pugh C befürworten. Mögliche Auswirkungen im Sinne einer Verschlechterung der hepatischen Enzephalopathie müssen dabei mit in Betracht gezogen werden, waren jedoch nicht Gegenstand dieser Studie.

Der portosystemische Druckgradient (PSDG) scheint entgegen vieler Studien nur einen geringen Einfluss auf die vermehrte Gerinnungsaktivierung in der portalen Strombahn zu haben. In bisherigen Studien gab es keine Messungen von portal-venösen Gerinnungsfaktoren in Abhängigkeit des PSDG. Unseren Daten nach, die auch portal-venöse Messungen beinhalteten, finden sich abhängig vom PSDG erhöhte D-Dimere und damit Hinweise auf eine verstärkte Gerinnungsaktivierung mit folgender Fibrinolyse. Es konnten jedoch keine Erniedrigungen von Gerinnungsfaktoren abhängig vom PSDG festgestellt werden. Zudem konnte keinerlei Korrelation zwischen der Höhe des PSDG und einzelnen Gerinnungsparameter hergestellt werden.

Das Vorliegen von Aszites scheint die Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren mit zu beeinflussen. So fanden sich bei Patienten mit Aszites erhöhte Werte von D-Dimeren und vWF:Ag als Marker der Fibrinolyse bzw. der Endothelaktivierung, gegenüber Patienten ohne Aszites. Gleichzeitig kam es zu erniedrigten Werten zahlreicher Gerinnungsfaktoren. Dies deutet auf das Vorliegen einer AICF bei Patienten mit Aszites hin. Besonders auffällig war die Assoziation von Faktor XIII und Aszites. War bei Patienten Aszites vorhanden, bedeutete dies einen signifikant erniedrigten Faktor XIII Plasmaspiegel, während die Beseitigung des Aszites durch eine TIPS Anlage zu hochsignifikanten Anstiegen der Faktor XIII Verfügbarkeit führte. Bei Patienten ohne initialem Aszites änderte sich nach TIPS Anlage nichts am Faktor XIII Plasmaspiegel. Als mögliche Ursachen dafür kommt ein erhöhter Verbrauch bei dekompensierter Zirrhose im Rahmen einer AICF bzw. DIG in Frage. Es deutet sich jedoch an, dass von Aszites eine inhibierende Wirkung auf den Faktor XIII ausgeht. Hierbei könnte NO eine zentrale Rolle spielen. Es ist bereits als Inhibitor von Faktor XIII bekannt und zudem besonders bei dekompensierter Zirrhose erhöht. Eine TIPS Anlage führt bekanntermaßen zur Reduktion des NO Plasmaspiegels, wobei wir in diesem Zusammenhang einen deutlichen Anstieg der Faktor XIII Verfügbarkeit zeigen konnten. Ferner sind weitere inhibierende Mechanismen denkbar. So finden sich in der Literatur einige Hinweise auf Faktor XIII inhibierende Substanzen im Rahmen einer Leberzirrhose (74, 132). Ebenso sollte die Rolle der Thrombozyten beachtet werden. Aus ihnen wird ein bedeutender Anteil des Faktor XIII im Blut

freigesetzt. Ob es im Rahmen einer TIPS Anlage zu bedeutenden Veränderungen der Thrombozytenzahl kommt wird kontrovers diskutiert, könnte jedoch die Faktor XIII Verfügbarkeit infolge TIPS entscheidend mit beeinflussen. Dieser Zusammenhang wurde in unserer Studie nicht untersucht und sollte daher im Rahmen weiterer Studien noch geklärt werden. Entsprechend der Bedeutung von Faktor XIII für das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose könnte die erhöhte Verfügbarkeit dieses Faktors infolge einer TIPS Anlage einen erheblichen Benefit für diese Patienten bringen.

6. Literaturverzeichnis

Reference List

- (1) CHILD CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension
3. Major Probl Clin Surg 1964;1:1-85.
- (2) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices
5. Br J Surg 1973 Aug;60(8):646-649.
- (3) Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics
4. Hepatology 1987 Jul;7(4):660-664.
- (4) Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis
4. Lancet 2008 Mar 8;371(9615):838-851.
- (5) Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. Semin Liver Dis 2008 Feb;28(1):3-25.
- (6) Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2007 Nov;41(10 Suppl 3):S330-S335.
- (7) Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension
1. J Hepatol 2000;32(1 Suppl):141-156.
- (8) Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease
1. Semin Liver Dis 2006 Nov;26(4):348-362.
- (9) Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings
13. Gastroenterology 1998 Jun;114(6):1296-1303.
- (10) Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage
2. Gastroenterology 1989 Mar;96(3):873-880.
- (11) Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient
1. Gastroenterology 1975 Dec;69(6):1297-1300.
- (12) Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis
1. N Engl J Med 2005 Nov 24;353(21):2254-2261.
- (13) Cottone M, D'amico G, Maringhini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices
3. J Ultrasound Med 1986 Apr;5(4):189-192.
- (14) Zoli M, Iervese T, Merkel C, Bianchi G, Magalotti D, Marchesini G, et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis
1. J Hepatol 1993 Jan;17(1):56-61.

- (15) Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, et al. "Congestion index" of the portal vein
11. *AJR Am J Roentgenol* 1986 Apr;146(4):735-739.
- (16) Kayacetin E, Efe D, Dogan C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure
3. *J Gastroenterol* 2004 Jul;39(7):661-667.
- (17) Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure
1. *Hepatology* 1998 Oct;28(4):932-936.
- (18) Materne R, Annet L, Dechambre S, Sempoux C, Smith AM, Corot C, et al. Dynamic computed tomography with low- and high-molecular-mass contrast agents to assess microvascular permeability modifications in a model of liver fibrosis
1. *Clin Sci (Lond)* 2002 Aug;103(2):213-216.
- (19) Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension
1. *Radiology* 2003 Nov;229(2):409-414.
- (20) Bosch J, Bordas JM, Rigau J, Viola C, Mastai R, Kravetz D, et al. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy
3. *Hepatology* 1986 Jul;6(4):667-672.
- (21) Wongcharatrawee S, Groszmann RJ. Diagnosing portal hypertension
1. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 Dec;14(6):881-894.
- (22) Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis
12. *QJM* 1998 Jan;91(1):19-25.
- (23) Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study
1. *Gastroenterology* 1996 Sep;111(3):701-709.
- (24) Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status
1. *Dig Dis Sci* 2006 Dec;51(12):2264-2269.
- (25) Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding
3. *Gastroenterology* 1999 Sep;117(3):626-631.
- (26) Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding
1. *Hepatology* 2004 Oct;40(4):793-801.
- (27) Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007 Aug;133(2):481-488.

- (28) D'amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies
8. J Hepatol 2006 Jan;44(1):217-231.
- (29) Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding
1. Hepatology 1985 May;5(3):419-424.
- (30) D'amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding
5. Baillieres Clin Gastroenterol 1997 Jun;11(2):243-256.
- (31) Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades
4. Hepatology 2004 Sep;40(3):652-659.
- (32) Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study
12. Am J Gastroenterol 2003 Mar;98(3):653-659.
- (33) D'amico G, de FR. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators
1. Hepatology 2003 Sep;38(3):599-612.
- (34) Polio J, Groszmann RJ, Reuben A, Sterzel RB, Better OS. Portal hypertension ameliorates arterial hypertension in spontaneously hypertensive rats
1. J Hepatol 1989 May;8(3):294-301.
- (35) Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis
4. Hepatology 2007 Sep;46(3):922-938.
- (36) Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding
3. N Engl J Med 1994 Jan 20;330(3):165-171.
- (37) Vidal V, Joly L, Perreault P, Bouchard L, Lafortune M, Pomier-Layrargues G. Usefulness of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of bleeding ectopic varices in cirrhotic patients
8. Cardiovasc Intervent Radiol 2006 Mar;29(2):216-219.
- (38) Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors
7. Hepatology 1987 Jan;7(1):122-128.
- (39) Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension
1. Med Sci Monit 2000 Jul;6(4):807-816.
- (40) Saadeh S, Davis GL. Management of ascites in patients with end-stage liver disease
1. Rev Gastroenterol Disord 2004;4(4):175-185.
- (41) Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem
2. J Hepatol 2000;32(1 Suppl):157-170.
- (42) Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome
1. Dig Liver Dis 2002 Aug;34(8):592-605.
- (43) Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis
5. Hepatology 2004 Mar;39(3):841-856.

- (44) Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system
4. Gastroenterology 1983 May;84(5 Pt 1):961-968.
- (45) Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club
3. Hepatology 1996 Jan;23(1):164-176.
- (46) Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites
4. Hepatology 2004 Sep;40(3):629-635.
- (47) Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites
1. N Engl J Med 2000 Jun 8;342(23):1701-1707.
- (48) Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis
1. Gastroenterology 2002 Dec;123(6):1839-1847.
- (49) Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists
1. J Hepatol 1996 Aug;25(2):135-144.
- (50) Ochs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
1. Dig Dis 2005;23(1):56-64.
- (51) Hirner A, Wolff M. Weiter Maßnahmen zur Verhütung von Rezidiblutungen. In: Hirner A, Weise K, editors. Schnitt für Schnitt, 1. ed Georg Thieme Verlag; 2004. p. 534-535.
- (52) Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension
1. J Clin Gastroenterol 2007 Nov;41(10 Suppl 3):S344-S351.
- (53) Wolff M, Kalff JC, Textor J, Hirner A. Surgery for portal hypertension and transjugular intrahepatic portosystemic shunts in Germany: results of a national survey
1. Chirurg 1999 Apr;70(4):447-452.
- (54) Helton WS, Maves R, Wicks K, Johansen K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs surgical shunt in good-risk cirrhotic patients: a case-control comparison
5. Arch Surg 2001 Jan;136(1):17-20.
- (55) Rosemurgy AS, Bloomston M, Clark WC, Thometz DP, Zervos EE. H-graft portacaval shunts versus TIPS: ten-year follow-up of a randomized trial with comparison to predicted survivals
10. Ann Surg 2005 Feb;241(2):238-246.
- (56) Abouljoud MS, Levy MF, Rees CR, Diamond NG, Lee SP, Mulligan DC, et al. A comparison of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt or distal splenorenal shunt in the management of variceal bleeding prior to liver transplantation
5. Transplantation 1995 Jan 27;59(2):226-229.
- (57) Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal

- bleeding: a randomized trial
1. Gastroenterology 2006 May;130(6):1643-1651.
- (58) Barrio J, Ripoll C, Banares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camunez F, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents
3. Eur J Radiol 2005 Jul;55(1):120-124.
 - (59) Zhuang ZW, Teng GJ, Jeffery RF, Gemery JM, Janne dB, Bettmann MA. Long-term results and quality of life in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts
1. AJR Am J Roentgenol 2002 Dec;179(6):1597-1603.
 - (60) D'amico G, Luca A. TIPS is a cost effective alternative to surgical shunt as a rescue therapy for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices
1. J Hepatol 2008 Mar;48(3):387-390.
 - (61) de FR. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension
11. J Hepatol 2005 Jul;43(1):167-176.
 - (62) Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 2006 Oct;44(4):1039-1046.
 - (63) Tacke F, Schoffski P, Trautwein C, Manns MP, Ganzer A, von DM. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease
1. Blood Coagul Fibrinolysis 2001 Oct;12(7):539-545.
 - (64) Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases
3. Blood 1990 Nov 15;76(10):2024-2029.
 - (65) Takatori M, Iwabuchi S, Ro S, Murayama M, Maeyama S, Uchikoshi T, et al. Increased serum levels and sinusoidal expression of thrombomodulin in acute liver damage
2. Thromb Res 1999 Feb 1;93(3):113-120.
 - (66) Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, Quiroga JA, Hedner U, Suarez A, Tomas JF, et al. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis
1. Blood Coagul Fibrinolysis 2001 Apr;12(3):193-199.
 - (67) Gerok, Blum. Leber und Hämostasesystem. Hepatologie, 2. ed Urban & Schwarzenberg; 1998. p. 825-833.
 - (68) Green G, Poller L, Thomson JM, Dymock IW. Factor VII as a marker of hepatocellular synthetic function in liver disease
3. J Clin Pathol 1976 Nov;29(11):971-975.
 - (69) HALLEN A, NILSSON IM. COAGULATION STUDIES IN LIVER DISEASE
3. Thromb Diath Haemorrh 1964 Apr 15;11:51-63.
 - (70) KUPFER HG, GEE W, EWALD AT, TURNER ME. STATISTICAL CORRELATION OF LIVER FUNCTION TESTS WITH COAGULATION FACTOR DEFICIENCIES IN LAENNEC'S CIRRHOSIS
4. Thromb Diath Haemorrh 1964 Jan 1;10:317-331.
 - (71) Deitcher SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease
13. Lancet 2002 Jan 5;359(9300):47-48.
 - (72) Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure
1. Blood Coagul Fibrinolysis 2003 Jun;14 Suppl 1:S43-S45.

- (73) Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study
7. *Gastroenterology* 1997 Dec;113(6):1930-1937.
- (74) Biland L, Duckert F, Prissner S, Nyman D. Quantitative estimation of coagulation factors in liver disease. The diagnostic and prognostic value of factor XIII, factor V and plasminogen.
Thromb Haemost 1978 Jun 30;39(3):646-656.
- (75) Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, Weir K, Keeney M, Boyle E, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment
6. *Thromb Haemost* 1994 Jun;71(6):727-730.
- (76) Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease
1. *Thromb Haemost* 2004 Feb;91(2):267-275.
- (77) Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis
2. *Gastroenterology* 2001 Jul;121(1):131-139.
- (78) Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, De Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity
2. *Hepatology* 2006 Jul;44(1):53-61.
- (79) Lechner K, Niessner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease
3. *Semin Thromb Hemost* 1977;4(1):40-56.
- (80) Mosher DF, Schad PE, Vann JM. Cross-linking of collagen and fibronectin by factor XIIIa. Localization of participating glutaminyl residues to a tryptic fragment of fibronectin
5. *J Biol Chem* 1980 Feb 10;255(3):1181-1188.
- (81) Dardik R, Shenkman B, Tamarin I, Eskaraev R, Harsfalvi J, Varon D, et al. Factor XIII mediates adhesion of platelets to endothelial cells through alpha(v)beta(3) and glycoprotein IIb/IIIa integrins. *Thromb Res* 2002 Feb 15;105(4):317-323.
- (82) Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis. *J Thromb Haemost* 2006 Jan;4(1):19-25.
- (83) Inbal A, Dardik R. Role of coagulation factor XIII (FXIII) in angiogenesis and tissue repair. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1-2):162-165.
- (84) Cucuianu M, Rus HG, Cristea A, Niculescu F, Bedeleanu D, Porutiu D, et al. Clinical studies on plasma fibronectin and factor XIII; with special reference to hyperlipoproteinemia
4. *Clin Chim Acta* 1985 Apr 30;147(3):273-281.
- (85) Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M, Kreuzer S, Knoflach P. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis
1. *Thromb Res* 1995 Feb 1;77(3):271-278.
- (86) Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation
5. *Lancet* 1982 Aug 28;2(8296):463-467.
- (87) Hayashi T, Kamogawa A, Ro S, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Takahashi Y, et al. Plasma from patients with cirrhosis increases tissue plasminogen activator release from vascular endothelial cells in vitro
1. *Liver* 1998 Jun;18(3):186-190.

- (88) Leiper K, Croll A, Booth NA, Moore NR, Sinclair T, Bennett B. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and activator-inhibitor complex in liver disease
1. J Clin Pathol 1994 Mar;47(3):214-217.
- (89) Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Musca A, Cordova C, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis
1. Hepatology 1993 Jan;17(1):78-83.
- (90) Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease
1. Am J Gastroenterol 2000 Oct;95(10):2936-2939.
- (91) Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis
1. Am J Gastroenterol 1999 Jul;94(7):1918-1922.
- (92) Toghiani PJ, Green S, Ferguson F. Platelet dynamics in chronic liver disease with special reference to the role of the spleen
2. J Clin Pathol 1977 Apr;30(4):367-371.
- (93) Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B, Hulagu S, Jazzar A, McFadden R, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. Dig Dis Sci 2000 Oct;45(10):1971-1976.
- (94) Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis
6. Am J Med Sci 2003 Sep;326(3):111-116.
- (95) Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis
1. Am J Gastroenterol 1999 Jul;94(7):1918-1922.
- (96) Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies
2. Blood 2002 Nov 15;100(10):3457-3469.
- (97) Samuel H, Nardi M, Karparkin M, Hart D, Belmont M, Karparkin S. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements
1. Br J Haematol 1999 Jun;105(4):1086-1091.
- (98) Lindenbaum J, Hargrove RL. Thrombocytopenia in alcoholics
3. Ann Intern Med 1968 Mar;68(3):526-532.
- (99) Lindenbaum J. Folate and vitamin B12 deficiencies in alcoholism
3. Semin Hematol 1980 Apr;17(2):119-129.
- (100) Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon
3. J Hepatol 1996 Jan;24(1):38-47.
- (101) Schirren CA, Berghaus TM, Sackmann M. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ecstasy-induced acute liver failure
4. Ann Intern Med 1999 Jan 19;130(2):163.
- (102) Ingeberg S, Jacobsen P, Fischer E, Bentsen KD. Platelet aggregation and release of ATP in patients with hepatic cirrhosis
3. Scand J Gastroenterol 1985 Apr;20(3):285-288.

- (103) Rubin MH, Weston MJ, Langley PG, White Y, Williams R. Platelet function in chronic liver disease: relationship to disease severity
1. *Dig Dis Sci* 1979 Mar;24(3):197-202.
- (104) Violi F, Ferro D, Basili S, Lionetti R, Rossi E, Merli M, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients
15. *Thromb Haemost* 1997 Jan;77(1):44-47.
- (105) Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis
5. *Hepatology* 1988 Mar;8(2):232-236.
- (106) van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990 Dec 15;76(12):2520-2526.
- (107) Colucci M, Balconi G, Lorenzet R, Pietra A, Locati D, Donati MB, et al. Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin. *J Clin Invest* 1983 Jun;71(6):1893-1896.
- (108) Ferro D, Basili S, Lattuada A, Mantovani B, Bellomo A, Mannucci PM, et al. Systemic clotting activation by low-grade endotoxaemia in liver cirrhosis: a potential role for endothelial procoagulant activation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 Oct;29(5):434-440.
- (109) Albornoz L, Alvarez D, Otaso JC, Gadano A, Salviu J, Gerona S, et al. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels
3. *J Hepatol* 1999 Mar;30(3):451-455.
- (110) Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, Leo R, Alessandroni M, Mannucci PM, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia
1. *Hepatology* 1996 Jun;23(6):1377-1383.
- (111) Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995 Aug;109(2):531-539.
- (112) Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2801-2803.
- (113) Patrassi GM, Sartori MT, Sgarabotto D, Sturniolo G, Boeri G, Girolami A. A DIC-like picture on plasma and ascitic fluid of cirrhotic patients
2. *Res Exp Med (Berl)* 1988;188(5):351-356.
- (114) Tang HH, Salem HH, Wood LJ, Dudley FJ. Coagulopathy during ascites reinfusion: prevention by antiplatelet therapy
12. *Gastroenterology* 1992 Apr;102(4 Pt 1):1334-1339.
- (115) Agarwal S, Joyner KA, Jr., Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000 Nov;95(11):3218-3224.
- (116) Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005 Jul;21(3):563-587.
- (117) Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2977-2982.
- (118) Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002 Feb;22(1):83-96.

- (119) Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000 Apr;46(4):534-539.
- (120) GROSSI CE, ROUSSELOT LM, PANKE WF. Coagulation defects in patients with cirrhosis of the liver undergoing portasystemic shunts. *Am J Surg* 1962 Oct;104:512-526.
- (121) Kunihiro N, Kawai B, Sanjo A, Osaka K, Ohnishi A. Platelet aggregation and coagulation and fibrinolysis parameters in both portal and systemic circulations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2001 Jan 1;19(1):52-59.
- (122) Manns MP, Hadern J, Caselitz M. *Leber und intrahepatische Gallenwege*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (123) Tacke F, Fiedler K, von DM, Luedde T, Hecker H, Manns MP, et al. Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2006 Mar;26(2):173-181.
- (124) Klingemann HG, Brunswig D, Liehr H. [Fibrinogen and fibrin structure in patients with cirrhosis of the liver (author's transl)]. *Z Gastroenterol* 1978 Sep;16(9):564-573.
- (125) Muszbek L, Adany R, Szegedi G, Polgar J, Kawai M. Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res* 1985 Feb 1;37(3):401-410.
- (126) Muszbek L, Adany R, Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function
1. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996 Oct;33(5):357-421.
- (127) Hevessy Z, Haramura G, Boda Z, Udvardy M, Muszbek L. Promotion of the crosslinking of fibrin and alpha 2-antiplasmin by platelets. *Thromb Haemost* 1996 Jan;75(1):161-167.
- (128) Catani MV, Bernassola F, Rossi A, Melino G. Inhibition of clotting factor XIII activity by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 Aug 10;249(1):275-278.
- (129) Arkenau HT, Stichtenoth DO, Frolich JC, Manns MP, Boker KH. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation
1. *Z Gastroenterol* 2002 Nov;40(11):907-913.
- (130) Coskun U, Ozenirler S, Sancak B, Bukan N. Serum and ascitic fluid nitrate levels in patients with cirrhosis
4. *Clin Chim Acta* 2001 Apr;306(1-2):127-132.
- (131) Galley HF, Coomansingh D, Webster NR, Brunt PW. Nitric oxide synthase activity is increased in relation to the severity of liver dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 1998 Sep;95(3):355-359.
- (132) Barthels M, Poliwoda H. Fibrinstabilisierender Faktor XIII. In: Barthels M, Poliwoda H, editors. *Gerinnungsanalysen*, 6.th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1998. p. 299-302.
- (133) Basili S, Merli M, Ferro D, Lionetti R, Rossi E, Riggio O, et al. Clotting activation after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):711-714.
- (134) Siroen MP, Wiest R, Richir MC, Teerlink T, Rauwerda JA, Drescher FT, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-placement increases arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in cirrhotic patients
2. *World J Gastroenterol* 2008 Dec 21;14(47):7214-7219.

- (135) Song JW, Choi JR, Song KS, Rhee JH. Plasma factor XIII activity in patients with disseminated intravascular coagulation. *Yonsei Med J* 2006 Apr 30;47(2):196-200.
- (136) Zeng N. [Determination of plasma level of platelet activating factor in cirrhotic patients and its relation to endotoxemia]
1. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1992 Mar;72(3):141-3, 189.
- (137) Bagoly Z, Haramura G, Muszbek L. Down-regulation of activated factor XIII by polymorphonuclear granulocyte proteases within fibrin clot
2. *Thromb Haemost* 2007 Aug;98(2):359-367.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-di-phosphat
AICF	Activated intravascular coagulation and fibrinolysis
AT III	Antithrombin III
BMI	Body mass index
CHE	Cholinesterase
CT	Computertomographie
DIG	Dissiminierte intravasale Gerinnung
DSRS	Distal- splenorener Shunt
EPVT	Extrahepatische portale Venenthrombose
F 1 + 2	Fragment 1 und 2
GOT	Glutamat- Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat Transaminase
HVDG	Hepatisch- venöser Druckgradient
Il-6	Interleukin- 6
MELD	Model of end staged liver disease
MRA	Magnet-Resonance-Angiographie
MRT	Magnet-Resonance-Tomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NCPH	Non- cirrhotic- portal- Hypertension
PAI	Plasmin- Aktivator- Inhibitor
PAP	Plasmin- Antiplasmin
PSDG	Porto- systemischer Druckgradient
PT	Prothrombin
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PTFE	Polytetrafluorethylen
TAFI	Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse- Inhibitor
TAT	Thrombin- Antithrombin
TF	Tissue factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoetin
vWF	von- Willebrand- Faktor

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andreas Siegl
Geburtsdatum	01.07.1982
Geburtsort	Cham, Oberpfalz/Bayern
Familienstand	ledig
Heimatadresse	Taubenstraße 1, 93473 Arnschwang, Deutschland
Telefonnummer	+ 49 (0) 9977-690
Mobil	+ 49 (0) 179-7571257
E-Mail	AndySiegl@web.de

Berufliche Tätigkeit

01.01.2009 – heute	Dr. Mayerhofer, Abteilung für Orthopädie, Klinikum Passau
--------------------	---

Schul Ausbildung

1989 - 1993	Grundschule Arnschwang
1993 - 2002	Joseph- von- Fraunhofer Gymnasium, Cham
	Abschluss: Abitur (Note 1,8)

Hochschulausbildung

2002 - 2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
18.08.04 - 07.09.04	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Gesamtnote 2,0)
16.10.08 - 04.11.08	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Gesamtnote 2,0)

Famulaturen

14.02. - 15.03.05	Dr. Zahnweh, Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Cham
16.03. - 30.03.05	Dr. Pesold, Abteilung für Anästhesiologie, Kreiskrankenhaus Cham
04.08. - 21.08.05	Prof. Dr. Dobroschke, Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
22.08. - 06.09.05	Prof. Dr. Neugebauer, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
23.09. - 07.10.05	Prof. Dr. Feuerbach, Institut für Röntgendiagnostik, Klinikum der Universität Regensburg
13.02. - 01.03.06	Prof. Dr. Strutz, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum der Universität Regensburg
13.03. - 31.03.06	Dr. Obernhuber, Klinik für Unfall-, Hand-, Wiederherstellungs- und Wirbelsäulenchirurgie, Klinikum Passau

21.08. - 05.09.06	Dr. Lawrence, Department of Surgery, St. Joseph`s Hospital Kitgum, Uganda
05.09. - 02.10.06	Dr. Lawrence, Department of Internal Medicine, St. Joseph`s Hospital Kitgum, Uganda

Praktisches Jahr

27.08. - 16.12.07	Prof. Dr. Grifka, Abteilung für Orthopädie, Klinikum der Universität Regensburg
17.12.07 - 10.02.08	Prof. Warren, Department of Surgery, University of Stellenbosch, Tygerberg/Cape Town, South Africa
11.02. - 06.04.08	Prof. Dr. Grimm, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Unfallchirurgie, Klinikum Passau
07.04. - 27.07.08	Prof. Dr. Kullmann/ Prof. Dr. Schwinger, Abteilung für Innere Medizin I/II, Klinikum Weiden

Promotion

Auswirkungen der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent Shunts auf die Blutgerinnung bei Patienten mit Leberzirrhose, Lehrstuhl für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, PD Dr. Reiner Wiest

Zusätzliche berufliche Kenntnisse

06.05.05 - 08.05.05	Notfalltraining für Medizinstudenten des Bayerischen Roten Kreuzes, Hohenfels
17.10.05 - 11.02.06	Wahlfach Sportmedizin, Universität Regensburg
27.01.06 - 29.01.06	Seminar: Krisenintervention für Mediziner, Malteser Hilfsdienst, Regensburg
16.10.06 - 10.02.07	Erwerb der Kenntnisse im Strahlenschutz für Ärzte
16.04.07 - 21.07.07	Wahlfach Notfallmedizin, Universität Regensburg
01.07.04 - 31.05.07	Sitzwachtätigkeit am Klinikum der Universität Regensburg

Interessen

Sport (Rennrad, Fußball), Individualreisen, Ehrenamtliches Engagement für Kinder und Jugendliche in Uganda

Arnschwang, 20. Dezember 2009

Danksagung

An erster Stelle und besonders danken möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Reiner Wiest für eine hervorragende und äußerst freundliche Betreuung. Vom Beginn meiner Arbeit im Juli 2005 bis heute unterstützte und motivierte er mich immer wieder. Gerade bei sich im Studienverlauf oder auch der Auswertung aufkommenden Problemen war er praktisch zu jeder Zeit für mich ansprechbar. Für diese tolle Betreuung möchte ich mich bei Ihnen herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt den weiter an unserer Studie beteiligten Personen. Ohne die engagierte Mitarbeit der Abteilung für Radiologie der Universität Regensburg, allen voran der Oberärzte PD Dr. Nils Zorger und PD Dr. Thomas Herold wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank für die hervorragende und überaus freundliche Zusammenarbeit.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Inge Scharrer von der Abteilung für Hämatologie und PD Dr. Peetz von der Abteilung für klinische Chemie der Universität Mainz bedanken. Sie trugen mit der Durchführung der meisten gerinnungsanalytischen Messungen einen entscheidenden Teil zu unserer Arbeit bei.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Gerhard und Inge und meinem Bruder Christian bedanken. In den sechs Jahren meines Studiums habt Ihr mir jede nur erdenkliche Unterstützung gegeben und immer an mich geglaubt. Ohne euch wäre ich heute nicht da wo ich jetzt bin. Dafür sage ich von ganzem Herzen Danke.